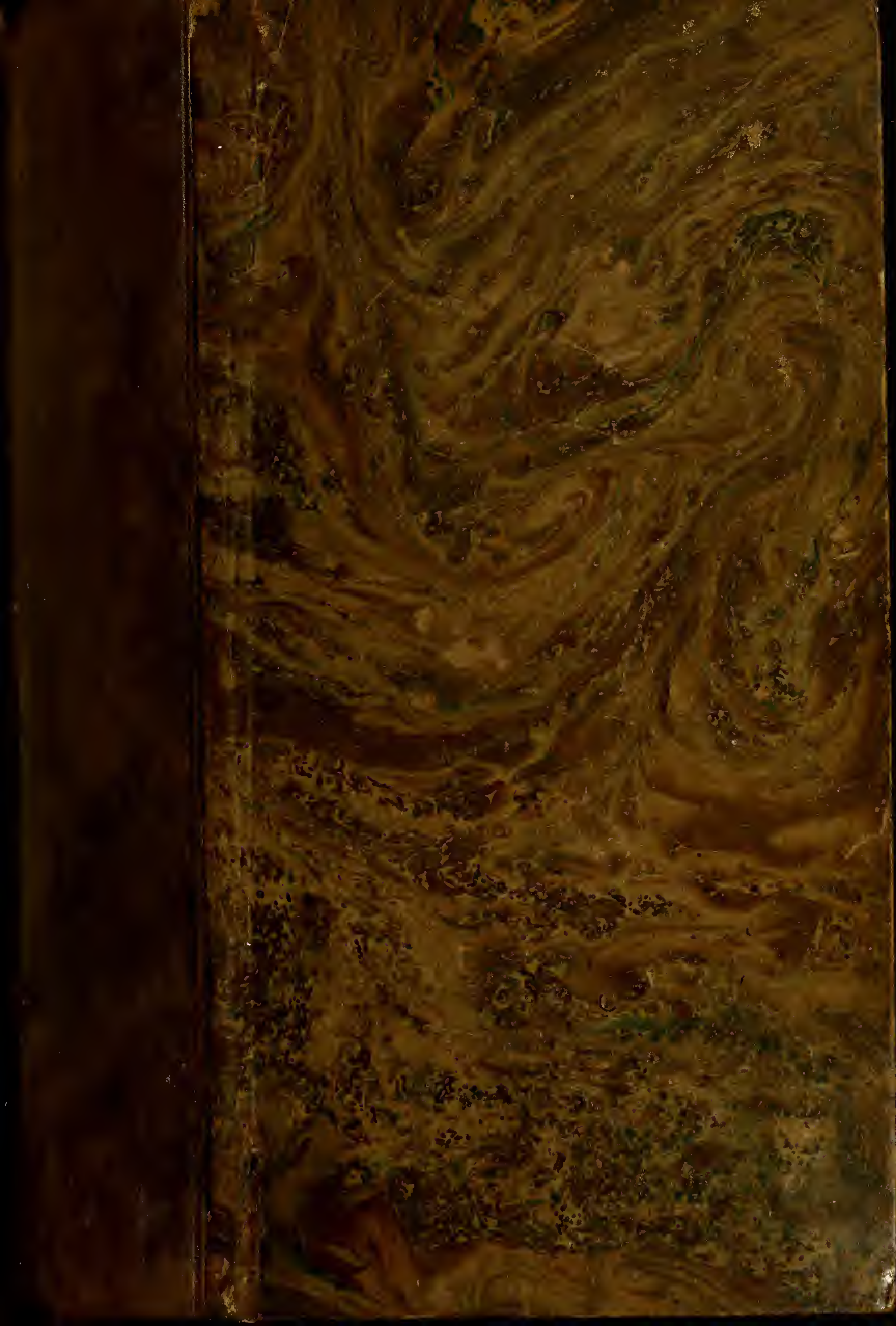






CHARCOT — BOUCHARD — BRISSAUD

BABINSKI — BALLET — P. BLOCQ — BOIX — BRAULT — CHANTEMESSE — CHARRIN — CHAUFFARD
COURTOIS-SUFFIT — DUTIL — GILBERT — GUIGNARD — L. GUINON — GEORGES GUINON
HALLION — LAMY — LE GENDRE — MARFAN — MARIE — MATHIEU — NETTER
ŒTTINGER — ANDRÉ PETIT — RICHARDIÈRE — ROGER — RUAULT
SOUQUES — THOINOT — THIBIERGE — FERNAND WIDAL

TRAITÉ
DE
MÉDECINE

DEUXIÈME ÉDITION

Publiée sous la direction

DE MM.

BOUCHARD
Professeur à la Faculté de médecine de Paris
Membre de l'Institut

BRISSAUD
Professeur à la Faculté de médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

TOME V

PAR MM.

CHAUFFARD, BRAULT, ROGER

AVEC FIGURES DANS LE TEXTE

PARIS
MASSON ET C[ie], ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1902

La deuxième édition du TRAITÉ DE MÉDECINE a été entièrement revisée et augmentée dans de notables proportions. En outre, et pour la commodité des lecteurs, les matières sont réparties en dix volumes qui paraissent successivement.

Chaque volume est vendu séparément.

Jusqu'à ce jour, le prix de l'ouvrage reste fixé à 150 francs pour les souscripteurs.

NOVEMBRE 1901.

Matières contenues dans les 7 volumes publiés :

TOME Ier

1 volume grand in-8° de 845 pages, avec figures dans le texte. **16** fr.

Les Bactéries, par L. Guignard, membre de l'Institut et de l'Académie de médecine, professeur à l'École de Pharmacie de Paris.

Pathologie générale infectieuse, par A. Charrin, professeur remplaçant au Collège de France, directeur du Laboratoire de médecine expérimentale (Hautes-Études), ancien vice-président de la Société de Biologie, médecin des hôpitaux.

Troubles et maladies de la nutrition, par Paul Le Gendre, médecin de l'hôpital Tenon.

Maladies infectieuses communes à l'homme et aux animaux, par G.-H. Roger, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital de la Porte d'Aubervilliers.

TOME II

1 volume grand in-8° de 896 pages, avec figures dans le texte. **16** fr.

Fièvre typhoïde, par A. Chantemesse, professeur de pathologie expérimentale à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Maladies infectieuses, par Fernand Widal, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Typhus exanthématique, par L.-H. Thoinot, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Fièvres éruptives, par Louis Guinon, médecin des hôpitaux de Paris.

Erysipèle, par Émile Boix, chef de laboratoire à la Faculté de médecine de Paris.

Diphtérie, par A. Ruault, médecin honoraire de la Clinique laryngologique de l'Institution nationale des Sourds-Muets.

Rhumatisme articulaire aigu, par W. Œttinger, médecin des hôpitaux de Paris.

Scorbut, par Louis Tollemer, ancien interne des hôpitaux, chef de laboratoire à l'hôpital Trousseau.

TOME III

1 volume grand in-8° de 702 pages, avec figures dans le texte. **16** fr.

Maladies cutanées, par G. Thibierge, médecin de l'hôpital de la Pitié.

Maladies vénériennes, par G. Thibierge, médecin de l'hôpital de la Pitié.

Maladies du sang, par A. Gilbert, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Intoxications, par H. Richardière, médecin des hôpitaux de Paris.

TOME IV

1 volume grand in-8° de 680 pages avec figures dans le texte. **16** fr.

Maladies de la bouche et du pharynx, par A. Ruault, médecin honoraire de la Clinique laryngologique de l'Institution nationale des Sourds-Muets.

Maladies de l'estomac, par A. Mathieu, médecin de l'hôpital Andral.

Maladies du pancréas, par A. Mathieu, médecin de l'hôpital Andral.

Maladies de l'intestin, par Courtois-Suffit, médecin des hôpitaux de Paris.

Maladies du péritoine, par Courtois-Suffit, médecin des hôpitaux de Paris.

TOME V

1 volume grand in-8° de 944 pages avec figures dans le texte. **18** fr.

Maladies du foie et des voies biliaires, par A. Chauffard, professeur agrégé, médecin des hôpitaux.

Maladies du rein et des capsules surrénales, par A. Brault, médecin de l'hôpital Lariboisière.

Pathologie des organes hématopoétiques et des glandes vasculaires sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions, thyroïde, thymus, par G.-H. Roger, professeur agrégé, médecin des hôpitaux.

TOME VI

1 volume grand in-8° de 612 pages avec figures dans le texte. **14** fr.

Maladies du nez et du larynx, par A. Ruault, médecin honoraire de la Clinique laryngologique de l'Institution nationale des Sourds-Muets.

Asthme, par E. Brissaud, professeur à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

Coqueluche, par P. Le Gendre, médecin des hôpitaux.

Maladies des bronches, par A.-B. Marfan, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Troubles de la circulation pulmonaire, par A.-B. Marfan, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Maladies aiguës du poumon, par Netter, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

TOME VII

1 volume grand in-8° de 550 pages avec figures dans le texte. **14** fr.

Maladies chroniques du poumon, par A.-B. Marfan, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Phtisie pulmonaire, par A.-B. Marfan, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Maladies de la plèvre, par Netter, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Maladies du médiastin, par A.-B. Marfan, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Le TOME VIII sera publié prochainement.

TRAITÉ

DE

MÉDECINE

TOME V

Ce tome V comprend :

Maladies du foie et des voies biliaires, par A. Chauffard, professeur agrégé, médecin des hôpitaux.

Maladies du rein et des capsules surrénales, par A. Brault, médecin de l'hôpital Lariboisière.

Pathologie des organes hématopoétiques et des glandes vasculaires sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions, thyroïde, thymus, par G.-H. Roger, professeur agrégé, médecin des hôpitaux.

45359. — Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus, à Paris.

CHARCOT — BOUCHARD — BRISSAUD

BABINSKI — BALLET — P. BLOCQ — BOIX — BRAULT — CHANTEMESSE — CHARRIN — CHAUFFARD
COURTOIS-SUFFIT — DUTIL — GILBERT — GUIGNARD — L. GUINON — GEORGES GUINON
HALLION — LAMY — LE GENDRE — MARFAN — MARIE — MATHIEU — NETTER
ŒTTINGER — ANDRÉ PETIT — RICHARDIÈRE — ROGER — RUAULT
SOUQUES — THOINOT — THIBIERGE — FERNAND WIDAL

TRAITÉ

DE

MÉDECINE

DEUXIÈME ÉDITION

Publiée sous la direction

DE MM.

BOUCHARD
Professeur à la Faculté de médecine de Paris
Membre de l'Institut

BRISSAUD
Professeur à la Faculté de médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

TOME V

PAR MM.

CHAUFFARD, BRAULT, ROGER

AVEC FIGURES DANS LE TEXTE

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1902


WELLCOME
HISTORICAL
MEDICAL
LIBRARY

TRAITÉ
DE MÉDECINE
TOME V

MALADIES DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES

Par A. CHAUFFARD
Professeur agrégé, médecin des hôpitaux.

CHAPITRE PREMIER

L'ORGANE HÉPATIQUE — ANATOMIE TOPOGRAPHIQUE PROCÉDÉS PHYSIQUES D'EXPLORATION

Avant d'aborder l'étude de la pathologie hépatique, il est toute une série de questions préliminaires, de notions préalables, dont la connaissance clinique est indispensable. Le foie, comme tous nos autres organes, a sa sémiotique qui lui est propre ; il relève de procédés spéciaux d'examen, qui seuls permettent de décider de son état d'intégrité ou de maladie.

Pour cela, deux grandes méthodes d'exploration clinique doivent se prêter leur concours mutuel.

L'une de ces méthodes est relativement simple, purement manuelle dans ses procédés ; elle a pour bases des notions élémentaires de topographie médicale, telles que chaque jour la pratique des autopsies nous permet de les vérifier. Comme résultats, elle nous donne des renseignements précieux sur la situation, les dimensions, la forme, la consistance du foie, toutes qualités physiques qu'elle nous permet d'apprécier. C'est à son étude que ce chapitre va être consacré.

La seconde méthode, au contraire, est toute moderne, infiniment complexe dans les recherches qu'elle nécessite, puisqu'elle repose sur l'ensemble de nos connaissances actuelles en histologie et physiologie hépatiques. Elle part de la notion de la cellule hépatique et de ses fonctions normales, pour nous amener à juger des déviations pathologiques de ces fonctions. Malgré toutes les lacunes qu'elle présente encore, cette sémiologie vraiment scientifique s'en-

richit chaque jour ; et c'est à son concours que nous devons en grande partie les immenses progrès réalisés depuis quelques années, et qui ont presque rénové toute la pathologie hépatique.

L'étude de la *sémiologie physique* du foie doit être précédée de quelques notions élémentaires d'anatomie topographique.

Le foie est un organe très volumineux, situé au sommet de la cavité abdominale, et comme appendu à la moitié droite de la voûte diaphragmatique par l'intermédiaire des ligaments coronaire et falciforme. Sa masse principale remplit tout l'hypocondre droit et forme le lobe droit de l'organe, limité en dedans par le ligament falciforme du péritoine; au delà de celui-ci commence le lobe gauche, beaucoup moins développé, et qui va en s'effilant jusqu'au delà de la ligne médiane, aux confins de l'hypocondre gauche sur lequel il empiète plus ou moins.

Nous devons, au point de vue médical, et supposant déjà connue la configuration anatomique de l'organe, examiner successivement quels sont les principaux rapports des deux bords et des deux faces du foie, et comment on peut, en clinique, en déterminer la situation et les caractères.

1° Le bord supérieur du foie est épais, arrondi d'avant en arrière, et dirigé à peu près transversalement de droite à gauche.

Ses connexions intimes avec la concavité phrénique, sur laquelle il semble se mouler, ont une importance capitale. Toute une série de conséquences cliniques en découlent.

Tout d'abord, le foie est *mobile*; il monte et descend avec le diaphragme, à chaque excursion respiratoire, et c'est là un caractère de premier ordre, pour la localisation de certaines tumeurs abdominales.

Par l'intermédiaire des nerfs phréniques [1], nous verrons se produire dans bien des cas une irradiation ascendante, vers l'épaule droite, des douleurs hépatiques et périhépatiques, et le fait seul de cette irradiation caractéristique permet presque d'affirmer l'origine hépatique de la douleur.

Enfin, le diaphragme seul, avec le double feuillet séreux qui le tapisse, sépare le foie de l'appareil pleuro-pulmonaire. A ce niveau, le bord inférieur du poumon droit descend dans le sinus costo-diaphragmatique, plus ou moins bas suivant le moment de l'excursion respiratoire, et enveloppe ainsi toute la partie droite du bord supérieur du foie. Ainsi s'explique la propagation si fréquente à la plèvre droite, et au lobe inférieur du poumon droit, des processus inflammatoires du foie et de son enveloppe séreuse; l'orientation vers les cavités pleurale ou bronchique de certains kystes ou abcès hépatiques; la nécessité souvent, pour atteindre chirurgicalement ceux-ci, de les attaquer par la voie transpleurale. Nous aurons à revenir sur tous ces faits.

Il est à remarquer que le bord supérieur du foie constitue une région relativement *fixe* de l'organe; à part les faits de kystes ou d'abcès à marche ascendante, ce bord se déplace peu, et c'est surtout *par en bas*, vers la cavité abdominale, que se développent les *gros foies*.

Comment peut-on déterminer sur le vivant la direction et le siège du bord

[1] D'après Luschka, le nerf phrénique droit, issu de la quatrième paire cervicale, enverrait des branches terminales dans le foie et son enveloppe péritonéale; le nerf phrénique gauche n'aurait pas les mêmes connexions hépatiques.

supérieur du foie? Évidemment une seule méthode est possible, c'est la *percussion*. C'est là le début obligé de toute exploration méthodique. Mais, en raison même de l'interposition du bord inférieur du poumon, on obtiendra des résultats différents suivant que l'on pratiquera la *percussion forte* ou la *percussion faible*; la première, donnant toujours une limite située plus haut, et par cela même plus exacte, doit être préférée. On la pratiquera de haut en bas, en partant de la sonorité pulmonaire franche, pour s'arrêter à la première ligne de *submatité*.

Ainsi délimitée, la ligne supérieure de la matité hépatique se montre non pas horizontale, mais *arquée*. Elle commence en arrière vers la 10[e] ou 11[e] vertèbre dorsale, monte légèrement au niveau de l'aisselle et du mamelon, s'abaisse graduellement à l'épigastre. D'après Murchison, elle correspond : sur la ligne axillaire droite au 7[e] espace, ou à la 7[e] côte, — sur la ligne mamelonnaire au 5[e] espace, — sur la ligne médiane à la base de l'appendice xyphoïde.

La partie gauche du bord supérieur confond sa matité avec la matité cardiaque immédiatement sus-jacente; on la détermine théoriquement, en prolongeant jusque vers la pointe du cœur la ligne de matité déjà obtenue à droite.

Ce point de repère primordial, la situation du bord supérieur du foie peut dans certains cas être presque impossible à déterminer, quand un épanchement liquide refoule la base du poumon droit, et en remplace la sonorité par une zone mate qui se continue directement avec la matité hépatique. Certains épanchements de la plèvre, du péricarde, ou même des collections sous-phréniques droites enkystées, peuvent prêter ainsi à de grandes difficultés de diagnostic.

C'est dans les faits de ce genre que l'examen direct du bord supérieur du foie par la *radiographie* et la *radioscopie* rendra les plus grands services. Le point de repère normal est le rapport de dénivellation du bord hépatique, limité par une ligne courte à convexité supérieure, avec l'ombre cardiaque. L'élévation de ce bord, avec conservation de sa forme générale, différencie nettement les collections intra-hépatiques ou sous-phréniques d'avec les épanchements pleurétiques droits dont la limitation supérieure est plus ou moins transversale et rectiligne, et ne se modifie pas sensiblement dans les mouvements respiratoires.

2° Le BORD INFÉRIEUR du foie diffère entièrement du précédent par sa configuration et ses rapports. Il commence en arrière entre la 11[e] et la 12[e] côte, et se trouve à ce niveau en contact immédiat avec le rein droit, si bien que les matités des deux organes se confondent; de là il se dirige obliquement en haut et en dedans, dépasse à peine le rebord costal sur la ligne mamelonnaire droite, atteint la ligne médiane un peu plus près de l'extrémité de l'appendice xyphoïde que de l'ombilic, rejoint à peu près le point de jonction des 7[e] et 8[e] cartilages costaux gauches, et se termine un peu en dedans de la pointe du cœur.

La configuration de ce bord inférieur du foie est caractérisée par son aspect mince et tranchant, et par la présence de deux encoches dont l'une, externe, correspond à la vésicule biliaire en un point que nous préciserons, dont la seconde, presque médiane, donne insertion au ligament falciforme du péritoine.

Ainsi constitué, on comprend que le bord inférieur du foie soit bien plus directement accessible à nos moyens d'exploration que le bord supérieur. Plusieurs procédés doivent intervenir : la percussion tout d'abord, pratiquée de bas

en haut, mais à condition qu'elle soit très superficielle et légère, pour éviter de faire résonner les parties de l'estomac et de l'intestin situées derrière le bord aminci du foie; la palpation, faite doucement avec le bout des doigts posés à plat et déprimant la paroi abdominale, surtout pendant l'expiration; le procédé dit du pouce, récemment préconisé par Glénard, et qui consiste, le foie étant fixé en haut par une grande inspiration, en bas par une contre-pression ascendante de l'autre main, à reconnaître, avec le pouce gauche profondément enfoncé, la situation, la consistance et la forme du bord inférieur de l'organe; enfin la palpation bimanuelle, pratiquée comme pour la recherche du ballottement rénal, la main postérieure renvoyant en avant toute la masse hépatique, quand celle-ci est abaissée ou augmentée de volume; le bord inférieur du foie est souvent ainsi très facilement perçu et délimité.

Cette recherche peut devenir très malaisée chez les sujets obèses, chez les nerveux qui contractent involontairement leurs muscles abdominaux, enfin dans les cas d'ascite abondante, ou de météorisme tympanique.

Entre les deux bords du foie se trouve comprise sa *face inférieure*, et l'écartement de ces bords en limite l'étendue; si celle-ci ne peut nous être directement connue, nous pouvons au moins en déterminer la *projection extérieure* sur la paroi costo-abdominale, c'est-à-dire la zone de matité hépatique. Chez l'adulte, la matité, non pas absolue mais *relative*, du foie mesure en hauteur 10 à 11 centimètres sur la ligne mamelonnaire droite, 9 à 10 sur la ligne axillaire. Les chiffres obtenus varient du reste dans de notables proportions suivant les sujets, leur position debout, ou couchée, leur mode de décubitus. La station debout abaisse d'environ 1 centimètre la limite inférieure de la matité hépatique.

Il résulte de ce qui précède qu'*une partie* de la face antérieure du foie est directement accessible à la palpation, au niveau du triangle épigastrique. On peut ainsi en apprécier l'étendue, la consistance, l'état lisse ou bosselé, la forme plus ou moins mousse ou tranchante du bord inférieur qui la limite, etc. Souvent, quand le poids spécifique du foie est augmenté, et qu'il y a en même temps de l'ascite, la palpation superficielle est insuffisante; il faut recourir à la *palpation saccadée et profonde*; la main déprime brusquement la couche de liquide ascitique interposé, jusqu'à ce qu'elle butte sur une surface résistante; ce mode d'exploration est particulièrement précieux pour certains gros foies cardiaques avec ascite.

La distension ascitique du ventre est souvent un si grand obstacle à l'examen physique du foie, que l'on ne peut se prononcer qu'après la paracentèse; mais alors les parois abdominales relâchées se prêtent merveilleusement aux diverses explorations, si bien que l'on peut parfois presque explorer la *face inférieure* de l'organe. Mais, en dehors de ce cas particulier, celle-ci nous échappe à peu près complètement, et je ne fais que rappeler ses rapports anatomiques immédiats avec la courbure droite du côlon, et avec le rein droit.

La *vésicule biliaire* occupe une fossette de la face inférieure du foie; son fond correspond à l'encoche externe du bord inférieur, et déborde légèrement à ce niveau, en un point situé le long du bord externe du droit antérieur et au niveau de la jonction des 8e et 9e cartilages costaux droits. Normalement, on ne la sent pas par la palpation, à cause de son peu de saillie et de sa dépressibilité. Mais

à l'état pathologique on peut souvent délimiter la vésicule par la percussion et la palpation bimanuelle, et nous verrons qu'elle constitue le centre d'une véritable région médicale et même opératoire.

Les notions sommaires qui précèdent montrent comment l'on peut, chez un sujet donné, chercher la réponse aux questions suivantes : quels sont la situation, le volume, la forme, la consistance du foie? Mais de trop nombreuses causes d'erreur peuvent égarer le jugement.

1° L'âge des malades doit être pris en grande considération, et ce que nous avons dit n'est guère applicable qu'aux adultes. Chez l'enfant, en effet, et notamment pendant la première enfance, le foie est très volumineux, descend presque jusqu'à l'ombilic, et représente, d'après Murchison, 1/30 à 1/20 du poids du corps, tandis qu'il n'en représente que 1/40 chez l'adulte.

Chez le vieillard, le phénomène inverse se produit : il y a une véritable atrophie sénile du foie; ses dimensions sont plus petites, son poids moyen oscille, d'après Demange [1], entre 900 et 1100 grammes au lieu de 1400 à 1500 grammes, poids moyen chez l'adulte.

2° Les vices de conformation du thorax, tels qu'on les observe chez les rachitiques, les gibbeux, ont pour résultat d'abaisser le foie, de le chasser, pour ainsi dire, de la cage thoracique rétrécie, lui donnant ainsi une fausse apparence d'hypertrophie. Il en est de même encore chez les grands emphysémateux ; le foie, refoulé par le poumon droit dilaté, déborde largement les fausses côtes.

3° La constriction habituelle de la base du thorax, telle qu'elle existe chez les femmes qui font usage de corsets trop serrés, déprime les fausses côtes, et porte son empreinte jusque sur le foie. La face antérieure de l'organe est comme étranglée par un sillon transversal, avec épaississement laiteux de la capsule de Glisson; le foie regagne en hauteur ce qu'il perd en épaisseur, et descend notablement plus bas que ses limites physiologiques. Dans la *maladie du corset* (Hayem), quand la constriction est sus-hépatique, l'organe s'abaisse tout en conservant sa forme générale, tandis que, dans la constriction hépatique, il se laisse déprimer par les impressions costales et s'allonge en languette.

4° Sans être hypertrophié, le foie peut se déplacer en totalité, devenir *flottant*, ou mieux, d'après Landau, *tournant* soit en avant, soit en arrière, autour d'un axe vertical fictif qui passerait à mi-distance entre l'ombilic et l'insertion hépatique sur la veine cave inférieure. Le foie ainsi déplacé forme, dans la cavité abdominale, une tumeur volumineuse, assez molle, réductible, fuyant sous le doigt, et qui souvent semble disparaître dans le décubitus dorsal. La forme de la tumeur, sa réductibilité, la sonorité anormale de la région hépatique, feront d'autant mieux reconnaître le foie flottant, que cette lésion ne se montre guère que chez des femmes dont l'abdomen relâché par de nombreuses grossesses est devenu flasque et pendant, et qu'elle coïncide le plus souvent avec d'autres prolapsus viscéraux, tels que l'ectasie gastrique, les déviations et surtout les rétroflexions de l'utérus, l'ectopie rénale. Les travaux récents de J.-L. Faure, de F. Glénard, de Terrier et Auvray, ont montré la fréquence relative de ces faits d'hépatoptose, il y a là une cause d'erreur possible dans les examens cliniques, dont il faut tenir le plus grand compte.

[1] E. DEMANGE. *Étude clinique et anatomo-pathologique sur la vieillesse.* Paris, 1886, p. 74.

La mensuration clinique du foie est donc loin d'être toujours facile à déterminer. Pour juger de la diminution du volume, de l'atrophie de l'organe, nous devons nous contenter d'un seul signe, l'amoindrissement de la zone de matité hépatique, à condition que cet amoindrissement soit notable et constant. Mais pour dire qu'un foie est hypertrophié, c'est *un ensemble de signes physiques* qu'il faut exiger. Non seulement un gros foie donne une matité verticale exagérée, mais de plus il fait souvent dans tout l'hypocondre et le flanc droit, ainsi qu'au creux épigastrique, une saillie plus ou moins globuleuse, que l'inspection directe, faite à jour frisant, peut montrer, que la palpation méthodique permet toujours d'apprécier.

CHAPITRE II

LA CELLULE HÉPATIQUE ET SES FONCTIONS

On décrit en anatomie et en physiologie le foie comme un organe annexe du tractus intestinal; l'embryogénie, aussi bien que la pathologie, viennent confirmer cette vue.

Dès la soixantième heure de l'incubation, chez l'embryon de poulet, on voit, d'après Forster et Balfour, deux diverticules émaner de la portion ventrale du duodénum. Ce sont d'abord de simples prolongements cellulaires pleins, puis ils se creusent en culs-de-sac, et sont formés en dehors par le mésoblaste, en dedans par l'hypoblaste ou feuillet interne. Ils embrassent, dans leur angle de bifurcation, le tronc commun des veines omphalo-mésentériques, représentent les lobes droit et gauche du foie, et sont bientôt reliés entre eux par un pont médian ou lobe moyen.

Vers la fin du 3e jour, le tissu hypoblastique invaginé qui tapisse l'intérieur de ces diverticules émet une série de cylindres pleins qui s'isolent, se divisent et se ramifient en réseaux cellulaires entrelacés avec les mailles des capillaires sanguins.

C'est la première ébauche du parenchyme hépatique, et il faut en retenir ces caractères primordiaux : précocité d'apparition, développement par invagination de l'épithélium hypoblastique, structure initiale tubulée.

Chez l'embryon humain de 8 millimètres, on distingue déjà deux lobules hépatiques, ayant chacun leur veine centrale et leur réseau formé de canalicules anastomosés.

Chez l'embryon de 1 mois, le rapport du poids hépatique au poids du corps est, d'après Huschke, comme 1 : 1; comme 1 : 3 sur le fœtus de 3 mois; comme 1 : 16 sur celui de 5 mois, comme 1 : 22 chez le nouveau-né, comme 1 : 36 chez l'adulte.

Il est probable que les diverticules cellulaires d'origine duodénale donnent naissance à la fois au parenchyme hépatique et aux canalicules biliaires. Ainsi s'affirme, dès les origines de la vie fœtale, l'autonomie de la *glande biliaire*, la continuité anatomique et physiologique des voies biliaires et des trabécules hépatiques, continuité dont la clinique et l'anatomie pathologique nous donneront tant de preuves.

La *cellule hépatique*, examinée à l'état frais, par dissociation, affecte la forme d'un sphéroïde dodécaèdre. Ses dimensions moyennes varient de 18 à 26 μ.

Au centre les réactifs colorants montrent nettement un noyau vésiculeux, ovoïde, avec nucléole, et ayant un diamètre de 9 à 12 μ. Chez le fœtus, le nouveau-né, le noyau est souvent multiple, et l'on peut observer toute la série des images karyokinétiques.

Aucune membrane d'enveloppe n'existe à la périphérie de la cellule; on n'y trouve qu'un simple épaississement cuticulaire, marqué surtout au niveau des radicules biliaires intercellulaires.

Le protoplasma est un des plus hautement différenciés de l'organisme. On y distingue de nombreuses granulations de divers ordres.

Les unes sont formées de pigment biliaire, et correspondent à l'une des fonctions capitales de la cellule, la *biligénie*. D'autres sont de nature graisseuse, et occupent surtout les cellules de la périphérie du lobule. D'autres, enfin, plus pâles, moins réfringentes, ont été considérées par Robin, Schiff, Claude Bernard, comme de nature glycogénique. Il n'en est rien; ces granulations pâles persistent chez les lapins déglycogénés par le jeûne, et Kuppfer a montré qu'elles correspondaient à une véritable striation du protoplasma, à une sorte de réseau fibrillaire tendu dans la substance demi-fluide de la cellule. Ces stries sont parallèles entre elles, et perpendiculaires à la base de la cellule, c'est-à-dire à la partie opposée aux vaisseaux sanguins. Quant au glycogène, Ranvier a fait voir qu'il formait de petites masses amorphes, gommeuses et presque fluides, à siège périnucléaire, et abondantes surtout dans les cellules du centre des lobules.

Cet état moyen de la cellule hépatique se modifie suivant que la glande est observée à l'état de jeûne ou pendant la période digestive.

A l'état de jeûne, les cellules sont petites, troubles, mal délimitées; leurs noyaux sont peu distincts, on voit dans le protoplasma des granulations pâles vaguement ordonnées en fibrilles, formant à leurs points nodaux des corpuscules nets et brillants. L'organe est ferme et gorgé de sang.

Ce serait là, d'après Heidenhain, la phase de préparation biligénique, les granulations troubles représentant les matériaux formateurs de la sécrétion biliaire.

Pendant la période digestive, l'aspect est tout autre : les cellules sont volumineuses, à parois nettes, comme s'il y avait une membrane d'enveloppe; les noyaux sont très visibles; les cellules sont claires, avec une striation fibrillaire très accusée. Enfin, autour du noyau, la solution iodo-iodurée colore en brun des masses amorphes, brillantes, en petits amas, formés de glycogène.

Il y aurait ainsi succession, et comme alternance, entre les deux fonctions de la biligénie et de la glycogénie.

Les cellules hépatiques sont disposées dans un ordre déterminé, les unes par rapport aux autres; elles forment des *trabécules*, multicellulaires chez l'homme, unicellulaires chez beaucoup d'animaux, tels que le lapin.

Faisons abstraction, pour le moment, du réseau sanguin et des capillaires radiés qui séparent les trabécules hépatiques, et voyons seulement comment celles-ci, siège de la fonction biligénique, communiquent avec les vaisseaux biliaires proprement dits.

Les vaisseaux biliaires interlobulaires sont formés d'une membrane externe

de nature conjonctive, d'un endothélium cubique clair, à noyau très visible, enfin d'une lumière centrale.

Ils se perdent aux confins du lobule hépatique, et toutes les hypothèses ont été émises sur leur mode de communication avec la partie sécrétante de la glande. On trouvera dans les traités d'histologie l'histoire des très nombreuses recherches faites sur ce point, avec les détails et procédés techniques qu'elle comporte.

Aujourd'hui, la cause est jugée, et l'on ne peut plus douter que les trabécules hépatiques elles-mêmes ne constituent les véritables racines des canaux biliaires, que les parties sécrétantes et les voies d'excrétion de la glande biliaire ne soient en continuité directe.

. Déjà l'embryogénie nous en avait donné une première preuve. L'anatomie comparée en apporte d'autres et montre que chez les vertébrés inférieurs, tels que les amphibies et les reptiles, le foie constitue une véritable glande en tube composée. L'anatomie pathologique achèvera la démonstration et nous restituera la *glande biliaire tubulée* de l'homme.

Cette notion est capitale et domine toute l'histoire pathologique du foie. Et que l'on ne s'étonne pas trop de voir l'épithélium de la trabécule hépatique changer si brusquement de caractères, en se continuant avec l'épithélium des canaux biliaires. Dans un même tube urinifère que de changements aussi subits, aussi complets!

Il convient d'ajouter dès maintenant que les cellules hépatiques ne sont pas seulement en rapport anatomique et fonctionnel avec les voies biliaires; elles sont aussi, et nous verrons comment, *ordonnées par rapport aux vaisseaux sanguins*; si bien qu'on pourrait leur décrire une véritable *activité bipolaire*; à chacun des pôles de la cellule correspond une fonction différente, pôle biliaire et pôle glycogénique.

La complexité fonctionnelle de la cellule hépatique, attestée déjà par la structure histologique, est extrême, et sans vouloir entrer ici dans un exposé détaillé qui ne relèverait que de la physiologie pure, nous devons en donner une vue d'ensemble; d'autant qu'aux fonctions principales du foie correspond une sémiologie toute spéciale.

Nous avons vu que, pour la cellule hépatique, la phase de *préparation biligénique* correspond aux périodes de repos digestif, à l'état de jeûne. Rappelons seulement que l'excrétion est rémittente, et que c'est surtout vers la fin de la digestion que se vide la vésicule biliaire; que la quantité de bile sécrétée par l'homme, en 24 heures, est de 1200 à 1500 grammes, dont une bonne partie est résorbée pour apporter de nouveau les éléments générateurs de la bile.

La bile humaine fraîche est d'un beau jaune légèrement verdâtre(¹); elle est neutre ou faiblement alcaline, d'une densité qui varie entre 1010 et 1005; elle contient un peu de mucine, mais pas d'albumine, si ce n'est à l'état pathologique comme Bright et Bostock l'ont constaté les premiers en 1827.

Dans la vésicule, la bile se concentre(²), devient plus alcaline et plus foncée.

(¹) D'après A. Létienne (Thèse de Paris, 1891), la bile verte, chez l'homme, est toujours une bile anormale, et la biliverdine ne se trouve que dans les biles déjà modifiées.

(²) Le pourcentage des matières solides est toujours beaucoup plus faible dans la bile obtenue par fistule biliaire, et la différence porte surtout sur les acides biliaires (Halliburton. *Text book of chemical physiology and pathology*. Londres, 1891, p. 676).

Sa teneur en matériaux solides est d'environ 120 pour 1000 (Beaunis).

Voyons quels sont, au point de vue médical, les plus importants parmi ses éléments constitutifs.

A. La matière colorante, ou bilirubine, est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther, très soluble dans le chloroforme; elle se présente sous la forme d'une poudre amorphe d'un rouge orange, ou de cristaux microscopiques, aciculaires ou rhomboédriques, d'un rouge foncé; elle n'existe pas dans la bile à l'état de nature, mais seulement à l'état de bilirubinates alcalins [1].

Sous l'action de l'acide nitrique nitreux, la bilirubine passe à un état supérieur d'oxydation et donne la biliverdine. C'est la réaction dite de Gmelin, utilisée chaque jour en clinique. L'origine sanguine de la bilirubine est à peu près prouvée. Par l'action probable des acides biliaires, l'hémoglobine du sang se transforme en hématine, puis elle perd du fer et s'hydrate en même temps pour devenir bilirubine. Cette parenté d'origine s'atteste encore par les réactions communes de la bilirubine et de l'hématoïdine, telle que celle-ci se rencontre dans les vieux foyers hémorragiques.

La bilirubine, ou pigment biliaire normal, examinée en solution au spectroscope, éteint, par son pouvoir colorant, la partie droite du spectre, et la partie couverte peut atteindre et même dépasser vers la gauche la raie B de Fraüenhofer.

A la bilirubine peut s'associer, dans la bile normale, une faible quantité d'un autre pigment dont nous verrons toute l'importance pathologique, l'urobiline; Quincke, Kiener et Engel, Hayem et Winter en ont démontré la présence constante.

La matière colorante du sang, l'hémoglobine, n'existe pas normalement dans la bile; elle ne s'y montre, d'après Filehne, Wertheimer et Meyer [2], que chez les animaux soumis à l'action des poisons déglobulisants du sang, ou morts de froid, ou artificiellement refroidis. Aussi ne peut-on trouver de sang en nature dans la vésicule qu'à la condition que celle-ci ne renferme pas de bile; et d'autre part, l'*hémoglobinobilie* constitue un symptôme toujours pathologique comparable à l'hémoglobinurie.

B. La *cholestérine* appartient chimiquement à la classe des alcools, et se montre sous forme de paillettes, de tablettes rhomboïdales solubles dans l'éther ou le chloroforme, et maintenues dissoutes dans la bile grâce à l'un des sels biliaires, le choléate de soude; elle se précipite, si celui-ci devient insuffisant, et prend ainsi la plus grande part à la formation des calculs biliaires.

Le taux de la cholestérine dissoute dans la bile est remarquablement constant, et représente environ 5 pour 1000 (Beaunis), sans que, d'après Naunyn, l'alimentation ni la richesse du sang en cholestérine semblent avoir sur lui une grande influence. Chez le chien, le lapin, on peut donner plus de 1 gramme de cholestérine par la voie hypodermique ou gastrique, sans que sa proportion dans la bile soit accrue. L'excrétion de la cholestérine, préformée dans le sang, n'est donc pas une vraie fonction spécifique du foie.

C. Les *acides biliaires*, au contraire, sont directement formés par la cellule hépatique, et ne préexistent pas dans le sang. Ils s'éliminent, comme sels de soude, et portent les noms d'acides cholique et choléique, ou d'acides conju-

[1] A. Dastre et N. Floresco. *Recherches sur les matières colorantes du foie et de la bile et sur le fer hépatique.* Paris, 1899.

[2] E. Wertheimer et E. Meyer. *Arch. de physiol.*, juillet 1889.

gués; sous l'influence de la potasse et de la chaleur, ils se dédoublent en un radical commun, l'acide cholalique, et en un corps azoté, le glycocolle, pour l'acide cholique, et un corps soufré, la taurine, pour l'acide choléique. La bile constitue ainsi une voie importante d'élimination pour l'azote et le soufre, puisque le taux moyen des acides biliaires est de 80 pour 1000.

Dans l'intestin, les sels biliaires se transforment en un produit excrémentitiel insoluble, la dyslysine, et la bilirubine se précipite au contact du chyme acide et forme la matière colorante des fèces.

La sécrétion biliaire est une *voie d'émonction*; elle élimine une série de déchets toxiques, et nous verrons plus tard combien est grande la toxicité propre de la bile, et de quels éléments surtout elle relève.

Mais la bile a, en outre, son rôle propre à remplir dans le travail chimique de la digestion intestinale, et ce rôle est complexe.

Claude Bernard attribuait, dans la digestion des graisses, un rôle prépondérant au suc pancréatique, et le prouvait par l'expérience suivante. On sait que, chez le lapin, le canal de Wirsung s'ouvre dans le duodénum 35 à 40 centimètres plus bas que le cholédoque; si après avoir mêlé de la graisse aux aliments donnés à un lapin, on tue l'animal pendant la période digestive, on voit qu'il n'y a pas d'émulsion de la graisse, ni d'aspect laiteux des chylifères dans l'étendue du tube intestinal qui sépare les embouchures des canaux pancréatique et biliaire.

La prépondérance que cette expérience semble donner au suc pancréatique est trompeuse, Dastre[1] l'a prouvé par l'expérience suivante, qui fait comme la contre-partie de la précédente.

Chez le chien, Dastre résèque 15 millimètres du cholédoque, de façon à supprimer tout afflux direct de la bile dans le duodénum; puis il abouche la vésicule biliaire dans l'intestin grêle, à 30 centimètres ou 1 mètre au-dessous du duodénum. Après un repas copieux de graisse, de viande et de lait, l'animal est tué en pleine digestion : on trouve les chylifères transparents entre l'estomac et la fistule cholécysto-intestinale, laiteux au-dessous de la fistule.

Pour l'émulsion et l'absorption des graisses, il faut donc l'intervention combinée de la bile et du suc pancréatique.

Ainsi s'explique un des symptômes les plus frappants des ictères par rétention, la stéarrhée, ou état graisseux des fèces.

Comme action accessoire, la bile jouit d'un certain pouvoir antiseptique, non pas quand elle est fraîche et en nature, mais quand elle est transformée au cours de sa migration intestinale. Charrin et Roger[2] considèrent comme particulièrement antiseptiques les sels biliaires, et surtout le taurocholate de soude; Kossel a constaté que l'acide cholalique mélangé à des propeptones en ralentissait la putréfaction[3].

La suppression de l'afflux biliaire s'accompagne en effet, nous le verrons, de processus putrides et septiques dans l'intestin.

« Le foie, disait Bichat, doit servir à autre chose qu'à faire de la bile. » Les

(1) DASTRE. *Soc. de biol.*, 18 juin et 17 décembre 1887.
(2) CHARRIN et ROGER. *Soc. de biol.*, 7 août 1886.
(3) Le pouvoir antiseptique de la bile est cependant bien faible, au moins pour les microbes pyogènes, puisque certains micro-organismes, tels que le St. aureus et le B. coli vivent aisément dans la bile pure (A. LÉTIENNE).

recherches modernes ont confirmé cette intuition du grand physiologiste, en montrant mieux chaque jour combien étaient complexes et importantes les opérations de la chimie hépatique.

Une série d'expériences montre que le foie est un des grands foyers de l'*uréogénie.*

Meissner trouve plus d'urée dans le foie que dans les autres parenchymes, Cyon plus d'urée dans les veines sus-hépatiques que dans la veine porte. Stolnikow électrise le foie chez l'homme et chez le chien, et voit s'élever le taux de l'urée éliminée par les urines; il électrise un mélange de foie frais haché menu et de sang défibriné, et trouve une plus forte proportion d'urée que dans ce même mélange non électrisé. Schröder et Salomon, par des expériences de circulation artificielle dans les vaisseaux hépatiques, montrent que le foie transforme en urée les sels ammoniacaux. Les recherches plus récentes de Kaufmann, de Doyon et Dufourt, ont achevé de démontrer que le foie est, chez les mammifères, le centre le plus actif d'uréogénie, probablement, d'après Chassevant et Richet, par l'action d'un ferment soluble, le *ferment uropoiétique*, qui transforme peu à peu l'acide urique en urée.

Ces faits expérimentaux ont servi de point de départ à une série de recherches cliniques, dues à Murchison, à Brouardel [1] et, depuis, à de nombreux observateurs. La production de l'urée, dit Brouardel, dépend de deux facteurs principaux : « l'état d'intégrité ou d'altération des cellules hépatiques, et l'activité plus ou moins grande de la circulation hépatique. »

Pourvu que l'on ait soin de tenir le plus grand compte du régime alimentaire suivi par le malade, cette formule est vraie d'une manière générale, et nous verrons quelles précieuses indications donne la courbe de l'urée dans les diverses affections hépatiques.

Ajoutons que le foie est bien loin d'être le seul foyer de l'uréogénie, que de nombreuses expériences, celles de Picard entre autres, que les dosages faits par Wurtz pour l'urée de la lymphe ont montré la très large diffusion de cette fonction organique. Partout où se brûlent les matières azotées peut se former de l'urée.

Nous avons vu que le foie arrêtait au passage les matières amylacées et sucrées pour les transformer en glycogène, et il faut lire les admirables travaux de Claude Bernard sur la glycogénie hépatique.

Dans le foie malade, cette fonction glycogénique peut disparaître, et l'expérience clinique de la glycosurie alimentaire en donne la preuve. Du même coup, disparaît aussi une fonction hépatique capitale, et de découverte toute récente, l'arrêt des poisons d'origine intestinale.

On trouvera dans la thèse de Roger [2] la série des travaux qui depuis Héger (1875) et Schiff ont établi cette fonction d'arrêt. Voici les principales conclusions de Roger.

Le foie arrête et retient les métaux lourds, et laisse, au contraire, passer les sels de soude et de potasse; aussi la potasse forme-t-elle les 45 centièmes de la toxicité urinaire.

Pour les alcaloïdes végétaux, tels que la nicotine, la quinine, la morphine, le curare, 50 pour 100 environ sont arrêtés par la barrière hépatique.

[1] BROUARDEL. L'urée et le foie; *Arch. de physiol.*, 1876, p. 273 et 551.
[2] G.-H. ROGER. Action du foie sur les poisons; *Thèse de Paris*, 1887.

La bile, résorbée dans l'intestin, abandonne dans le foie ses substances toxiques.

Les alcaloïdes animaux, dus à la putréfaction des substances organiques, sont arrêtés de même. Le foie transforme la caséine (Bouchard), agit sur les sels ammoniacaux à acide organique ou carbonique; mais il ne retient l'alcool qu'en proportions assez minimes, et laisse passer l'acétone et la glycérine.

De plus, la fonction d'arrêt toxique semble liée à l'intégrité de la fonction glycogénique: un foie qui ne contient plus de glycogène (chez l'animal inanitié, par exemple) laisse passer les alcaloïdes; si le taux du glycogène hépatique augmente, plus grande est la quantité d'alcaloïdes retenue au passage.

C'est bien le glycogène qui intervient, et dans des sens variables suivant les substances envisagées, puisque P. Teissier ([1]) a montré que le glycogène hépatique, *in vitro*, atténue nettement la toxicité de la nicotine, n'agit pas sur le sulfate neutre de strychnine, renforce dans une certaine mesure l'intoxication diphtérique expérimentale.

De ce rôle protecteur du foie, une nouvelle preuve est donnée par l'état de la toxicité urinaire, par les relations intimes qui l'unissent aux lésions hépatiques et à la glycosurie alimentaire.

A ces fonctions primordiales du foie, s'en ajoutent d'autres encore: pouvoir oxydant, étudié par J.-E. Abelous et G. Biarnès, et particulièrement intense dans le parenchyme hépatique; fixation élective du fer circulant ou *fonction martiale* du foie de Dastre et Floresco ([2]); action favorisante sur la coagulabilité du sang, d'où la fréquence et la gravité des hémorragies chez les hépatiques; enfin par la richesse de ses réseaux vasculaires, le foie agit comme *réservoir sanguin* (Schercheysky) et les expériences récentes de Castaigne et Bender ([3]) ont montré que la ligature brusque de la veine porte entraînait la mort par spoliation sanguine, par accumulation du sang dans le tronc et les rameaux d'origine de la veine porte.

Nous aurons bien souvent à faire en clinique l'application de ces données physiologiques.

Elles nous montrent combien est grande et variée l'activité biochimique du foie, à quel summum de différenciation et de puissance de travail est arrivée la cellule hépatique.

Mais il ne faut pas oublier que la dissociation analytique que nous venons de faire est tout artificielle. Il ne se fait pas dans la cellule hépatique, côte à côte, une série d'opérations chimiques indépendantes, mais des actes connexes, un processus unique et complexe de combustions, d'hydratations, de dédoublement. De ce travail moléculaire, nous ne saisissons que les résultats ultimes, la bile, l'urée, le glycogène, l'arrêt toxique; mais nous commençons à en comprendre la complexité.

C'est ainsi que les peptones, apportées au foie par la veine porte, s'y dédoublent d'après Seegen, en glycogène et en urée. Anthen ([4]), en recherchant l'action directe exercée par les cellules hépatiques vivantes sur une solution d'hémoglobine, a vu qu'en présence du glycogène l'hémoglobine était absorbée,

([1]) P. Teissier. *Soc. de biol.*, 29 décembre 1900.

([2]) Dastre et Floresco. *Recherches sur les matières colorantes du foie et de la bile, et sur le fer hépatique.* Paris, 1899.

([3]) J. Castaigne et H. Bender. *Arch. de méd. expérim.*, 1899, p. 751.

([4]) E. Anthen. *Thèse de Dorpat*, analysée in *Centr. f. klin. Med.*, 1889, p. 796.

détruite et transformée en un pigment très proche du pigment biliaire, tandis qu'en l'absence du glycogène cette transformation n'avait pas lieu. C'est probablement aussi au cours du même processus que se forment les acides biliaires.

Toutes ces fonctions biochimiques de la cellule hépatique sont donc solidaires, liées entre elles comme les anneaux d'une même chaîne, et de cette dépendance réciproque la pathologie nous apportera de nombreuses preuves.

CHAPITRE III

DES FACTEURS DE GRAVITÉ ET DU PRONOSTIC DANS LES MALADIES DU FOIE

Il importe, avant d'aborder l'étude analytique des maladies du foie, d'examiner d'une façon très générale quels sont les facteurs de gravité communs de ces processus morbides, et sur quelles bases doit s'appuyer le pronostic. Celui-ci, en matière de pathologie hépatique plus que jamais, forme le complément nécessaire du diagnostic, lui donne seul sa pleine valeur.

Ce n'est, du reste, qu'un cadre d'ensemble que je veux tracer dans ce chapitre ; les détails trouveront plus tard leur place.

1° Certaines lésions du foie surviennent au cours de propathies graves, et leur expression clinique semble bien effacée, bien secondaire comme importance, en comparaison des symptômes de premier plan qui accompagnent la maladie causale. Lésions graves à l'autopsie, symptômes nuls, ou non cherchés, pendant la vie, voilà ce qu'on peut bien souvent constater. Comme exemple, on pourrait citer les petits abcès métastatiques de la pyémie, de la septicémie puerpérale ; les tubercules hépatiques miliaires de certaines granulies ; la stéatose aiguë du foie de la variole hémorragique, des fièvres typhoïdes graves, etc....

Dans tous ces cas de maladie infectieuse grave, l'apparition de symptômes hépatiques est toujours du plus fâcheux augure, surtout quand l'ictère apparaît. Il veut dire alors infection biliaire surajoutée, ou action sur les cellules hépatiques de toxines destructives et stéatosantes. On sait quelle est la gravité des fièvres typhoïdes compliquées d'ictère, des éclampsies puerpérales avec jaunisse, de l'ictère par intoxication phosphorée, chloroformique, etc....

La recherche méthodique des signes fournis par la sémiologie chimique du foie permet de voir combien, au cours des infections aiguës, sont fréquentes les lésions de la cellule hépatique. Elles interviennent à coup sûr, comme un grand facteur de gravité ; effets de la maladie première, elles deviennent en même temps pour elle une cause d'aggravation et contribuent pour leur part à l'intoxication complexe que subit l'organisme.

Dans cette première catégorie de faits, la lésion hépatique ne constitue qu'un élément morbide, mais d'importance assez grande pour que le clinicien doive toujours s'efforcer d'en reconnaître l'existence et d'en apprécier le degré.

2° La nature de la lésion hépatique peut, à elle seule, en commander la gra-

vité, mais d'une façon, pourrait-on dire, un peu impersonnelle et banale. Ainsi le cancer du foie est grave, surtout en tant que cancer viscéral, plutôt que comme lésion hépatique. Et encore la localisation du néoplasme intervient-elle ici ; on sait combien tout cancer viscéral devient rapidement mortel dès que le foie est infecté.

3° Dans le troisième groupe de faits, de beaucoup le plus compréhensif, la maladie est grave, parce que c'est le foie qui est touché, et proportionnellement au degré de ses lésions. Mais ici, des distinctions doivent être faites, suivant la localisation *initiale* du processus.

A. Les *lésions canaliculaires du foie*, ou maladies des voies biliaires, se divisent au point de vue du pronostic en deux grands groupes, suivant qu'il s'agit de lésions purement mécaniques et aseptiques, qui ne font qu'entraver le cours de la bile ; ou de lésions septiques dépendant de l'infection biliaire protopathique ou surajoutée. Dans le premier cas, maladie bénigne relativement, sauf les conséquences de l'ictère chronique quand il vient à s'établir. Dans le second cas, maladie essentiellement grave ; nous verrons tous les dangers de l'angiocholite suppurée, et comment elle peut devenir le point de départ d'une série de processus infectieux, localisés dans la glande hépatique, ou envahissant secondairement l'endocarde, les méninges, etc....

En présence d'une lésion canaliculaire du foie, et tant qu'elle n'est pas arrivée à son degré ultime, la dégénérescence de la cellule hépatique, savoir si cette lésion est aseptique ou infectieuse, voilà donc le gros problème à résoudre, la véritable clef du pronostic.

B. Dans les *lésions conjonctivo-vasculaires* du foie, dont la cirrhose des buveurs est le type, la maladie est déjà grave rien que par les conséquences anatomiques et fonctionnelles qu'elle entraîne. La distension ascitique du ventre, l'œdème des membres inférieurs, le retentissement secondaire de l'affection sur le cœur et les poumons, sur les reins, les troubles permanents des voies digestives, tout cela constitue un syndrome à évolution souvent rapidement funeste.

Ici, la question de l'infection biliaire ne se pose plus. Ce qui importe, c'est de savoir où en est la lésion, et si elle peut encore, sinon rétrocéder, au moins s'arrêter dans son progrès.

C. Qu'il s'agisse, du reste, de *lésions canaliculaires ou conjonctivo-vasculaires* du foie, les unes et les autres tendent, si leur évolution naturelle s'accomplit jusqu'au bout, vers le même but, la dégénérescence, la mort de la cellule hépatique. Et c'est là leur grand danger. Mais, dans les deux groupes de faits, cette dernière étape n'est pas également éloignée, et il suffira de rappeler combien, dans la cirrhose hypertrophique biliaire de Hanot, la cellule hépatique reste longtemps indemne, avec quelle rapidité au contraire elle peut être atteinte dans la cirrhose atrophique de Laennec.

Mais, tôt ou tard, les lésions chroniques et progressives du foie, quel qu'ait été leur point de départ initial, convergent vers ce même point d'arrivée, la dégénérescence cellulaire du foie, c'est-à-dire l'abolition des fonctions multiples de l'organe, ou comme on l'a très justement dit, l'*insuffisance hépatique*.

Celle-ci constitue la fin naturelle, pourrait-on dire, des maladies hépatiques, la manière normale de mourir par le foie. Et l'on comprend dès lors la gravité si promptement mortelle des processus, infectieux ou toxiques, qui suppriment les premières étapes canaliculaires ou conjonctives, pour d'emblée frapper la cellule hépatique. L'ictère grave primitif, la stéatose phosphorique aiguë

du foie, sont de terribles exemples de ces hépatites cellulaires dégénératives.

Et nous serons ainsi toujours ramenés à cette question capitale : quel est l'état de la cellule hépatique? quel degré d'intégrité anatomique ou fonctionnelle a-t-elle conservé? Est-elle restée à la hauteur de sa tâche, est-elle devenue insuffisante?

Là est le point culminant de la pathologie hépatique, de même que l'état du myocarde constitue le problème vital de la pathologie cardiaque.

Pour appliquer au pronostic des maladies du foie cette notion de l'insuffisance hépatique, il faut savoir non seulement reconnaître celle-ci, mais la prévoir, en dépister *les syndromes révélateurs*.

Ceux-ci peuvent actuellement être groupés de la façon suivante :

Insuffisance hépatique révélée par :
- *le taux de l'uréogénie.*
- *le taux du pouvoir glycogénique.*
- *l'intermittence d'élimination urinaire du bleu de méthylène, ou glaucurie intermittente.*
- *les troubles de la fonction biligénique.*
  - apparition de pigments modifiés (*urobilinurie*).
  - rétention du pigment normal (*ictère*).
  - suppression du pigment normal (*acholie pigmentaire*).

L'ictère, qui est plutôt cause que signe d'insuffisance hépatique, sera étudié plus loin.

A. **Taux de l'uréogénie.** — Nous n'apprécions le pouvoir uréogénique du foie qu'indirectement, par le taux de l'urée *excrétée*, c'est-à-dire en fonction de la *perméabilité rénale*, et c'est là une donnée physiologique dont l'oubli conduirait à de graves erreurs d'interprétation.

L'excrétion uréique peut être troublée par excès (*hyperazoturie*) ou par défaut (*hypoazoturie*), et la valeur pronostique de ces deux modalités est bien différente.

L'*hyperazoturie* accompagne les processus congestifs aigus du foie, les infections hépatiques aiguës à évolution favorable. Elle peut atteindre à des chiffres énormes, et, dans un cas d'ictère infectieux terminé par guérison, j'ai vu une élimination en 24 heures de 5 litres d'urine, de 146 grammes d'urée, de 2 gr. 64 d'acide urique, et de 6 gr. 52 de phosphates. Sa signification est, en somme, favorable, bien qu'elle puisse aller jusqu'à constituer un état de *dénutrition aiguë*, de désassimilation excessive portant à la fois sur les matières azotées et minérales.

L'*hypoazoturie*, beaucoup plus commune, est au contraire un symptôme grave, et d'autant plus qu'elle est plus prononcée. Dans l'ictère grave, par exemple, l'urée peut tomber à 0,50 (Bouchard), à 0,20 (Quinquaud), par 24 heures.

Ces deux syndromes urinaires peuvent, du reste, se succéder, et à l'hypoazoturie de la période d'état de la maladie fait suite, quand la guérison se produit, une *crise polyurique et azoturique* qui constitue le signe le meilleur et le plus sûr de la convalescence prochaine. Dans les ictères graves primitifs (Brouardel, Bouchard), dans les ictères bénins (A. Chauffard), même dans la désobstruction de l'ictère calculeux, la crise urinaire est un élément capital du pronostic : d'où la nécessité absolue de l'examen quotidien, quantitatif et qualitatif, des urines chez les hépatiques.

Il m'a, du reste, paru, au moins dans certains cas, que la crise azoturique correspond à une excrétion massive et plus ou moins prolongée d'une quantité d'urée préalablement formée mais retenue dans l'organisme, par une sorte d'élimination compensatrice.

B. Le **taux de la glycogénie hépatique** est recherché en clinique par l'épreuve dite de la *glycosurie alimentaire* ([1]), transposition de l'expérience classique de Claude Bernard : une quantité donnée de sucre ingéré ne rend pas glycosurique l'animal sain, et provoque la glycosurie après ligature de la veine porte.

Au sirop de sucre, employé au début, on a substitué, depuis les travaux de Achard, Weill, Castaigne, le glycose pur ; la dose habituelle est de 150 grammes. Pour l'appréciation du résultat, il faut tenir compte du taux de l'absorption intestinale, de la perméabilité rénale, du pouvoir glycolytique des tissus.

Sous ces réserves, la glycosurie alimentaire provoquée est un bon signe d'insuffisance hépatique, malgré les critiques dont elle a récemment été l'objet. Présente dans les maladies de la cellule hépatique, lésionnelles ou fonctionnelles (alcoolisme aigu, colique saturnine), elle fait défaut dans les maladies du foie *compensées* (cirrhose alcoolique hypertrophique, maladie de Hanot, kystes hydatiques).

Du même coup, et par voie indirecte, on pourra apprécier le taux de la fonction d'arrêt du foie pour les poisons intestinaux. Les recherches de G.-H. Roger nous ont appris que le foie incapable de fixer les matières féculentes ou sucrées est incapable également d'arrêter au passage les toxines d'origine intestinale. Les deux fonctions sont solidaires, et les cas où le foie laisse passer les substances toxiques sont ceux où sa fonction glycogénique est compromise.

On pourrait presque dire, à ce point de vue, que tout sujet capable de glycosurie alimentaire est, par cela seul, en imminence d'intoxication.

De cette tendance qu'a l'organisme à s'imprégner de poisons, au cours des affections hépatiques, nous pouvons juger, sinon par l'analyse du sang, au moins par l'examen de la toxicité urinaire. En appliquant la méthode de Bouchard, on constate que les urines des malades atteints d'insuffisance hépatique sont hypertoxiques. Ce n'est même que grâce à cette hypertoxicité que les accidents graves de l'empoisonnement organique sont prévenus ; si le rein participe assez au processus morbide pour que son émonctoire devienne insuffisant, l'hypertoxie urinaire diminue, les plasmas et cellules organiques se saturent de poisons, et ainsi se crée, comme l'a dit Debove([2]), une véritable *urémie hépatique* rapidement mortelle.

Si la perméabilité rénale se rétablit, l'hypertoxie urinaire critique se produit, et, en même temps que la polyurie azoturique, on voit remonter tout à coup l'élimination des substances toxiques. Les courbes de G.-H. Roger sont, à cet égard, très démonstratives.

C. **L'élimination intermittente du bleu de méthylène**([3]) **ou glaucurie intermittente** est un symptôme très curieux d'insuffisance hépatique que j'ai décrit

([1]) J. Castaigne. *L'épreuve de la glycosurie alimentaire.* Revue générale très complète, in *Gaz. des Hôp.*, 1899.

([2]) Debove. Urémie d'origine hépatique, *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 1883, p. 30.

([3]) Voir, pour plus de détails, A. Chauffard. *Pathologie générale et séméiologie du foie*, in *Traité de pathologie générale de Bouchard*, t. V, 1900.

le premier en 1898, puis étudié avec Cavasse et J. Castaigne. Après injection sous-cutanée de 5 centigrammes de bleu de méthylène, les urines recueillies fractionnément, de 2 en 2 heures, montrent dans l'élimination du bleu des *intermittences* en nombre variable (de une à cinq), précoces (de la 3e à la 5e heure) ou plus ou moins tardives, et pouvant apparaître encore à la 45e heure. La durée de chaque intermittence peut varier entre un minimum de 1 à 2 heures et un maximum de 10 à 15.

Les intermittences d'élimination sont d'autant plus précoces et nombreuses, dans un cas donné, que l'insuffisance hépatique est plus grave, et elles deviennent ainsi un élément non seulement de *diagnostic*, mais aussi de *pronostic*.

Le bleu ne sert du reste qu'à mettre en évidence le phénomène plus général du *rythme intermittent des éliminations urinaires chez les hépatiques*. Chez ces malades, tout peut être différent dans les échantillons d'urine successivement recueillis, couleur, densité, présence ou non des pigments biliaires, teneur en urée, en chlorures, en sulfates. La fonction rénale, sous l'influence de la lésion hépatique, est troublée par une sorte d'*inhibition* plus ou moins complète et durable, pouvant aller jusqu'à l'anurie ou l'oligurie, ou s'arrêter aux intermittences dans le nychthémère, puis, à un moment donné, faisant place au syndrome capital de la *crise urinaire*.

Le rein doit donc revendiquer à bon droit une large place dans l'appréciation pronostique des affections du foie. Il joue le rôle d'une véritable soupape de sûreté, dont le libre jeu ou l'arrêt décident souvent de l'avenir du malade.

B. Le **syndrome thermique** est, dans les affections du foie, tantôt absolument caractéristique, tantôt des plus vagues, ou même des plus trompeurs.

Il est en effet un type fébrile dont la signification est des plus nettes, c'est la fièvre intermittente hépatique. Nous en verrons les caractères : disons seulement combien est grande sa valeur pour le diagnostic des infections biliaires. C'est la signature, pour ainsi dire, de l'angiocholite grave, tendant à la suppuration, c'est-à-dire de la complication la plus redoutable des affections des voies biliaires.

Mais en dehors de cette forme toute spéciale, on peut voir évoluer sans fièvre les lésions hépatiques les plus profondes, même les plus aiguës. On a vu des cas d'ictère grave à fièvre médiocre ou presque nulle, parfois même accompagnés d'hypothermie. Si chez certains malades affaiblis ou cachectiques, chez les vieillards en particulier, cette absence de fièvre peut être imputée à la déchéance même de l'organisme impuissant à réaliser la réaction fébrile, nous verrons que, dans les autres cas, cette variabilité thermique relève peut-être de la diversité des agents pathogènes. D'après Netter, E. Dupré, les infections staphylococciques seraient fébrigènes, et les infections bacillaires d'origine intestinale provoqueraient plutôt l'hypothermie.

C. Les **syndromes toxiques** appartiennent surtout aux grandes formes, aux formes aiguës de l'insuffisance hépatique. Alors apparaissent non seulement les épistaxis, si banales dans la pathologie du foie, mais aussi les pétéchies, les sugillations sanguines, les hémorragies multiples. En même temps, l'imprégnation toxique des centres nerveux réalise des syndromes très analogues à ceux de l'urémie. Comme dans ce dernier cas, l'écorce cérébrale peut traduire

son excitation par des effets de dynamogénie ou d'inhibition, par du délire, des convulsions, ou par l'épuisement comateux [1].

Ainsi se trouve réalisé le tableau si complexe de l'ictère grave ; la maladie hépatique, infectieuse ou toxique, déborde bientôt sur tout l'organisme et, par la voie sanguine, va profondément atteindre le rein, l'axe nerveux, l'appareil cardio-vasculaire.

Voilà pour les grandes formes typiques de l'insuffisance hépatique. Mais les connaître ne suffit pas; il faut aller plus loin et en dépister les formes frustes, dissociées, souvent presque latentes, toujours redoutables cependant.

C'est que, dans les affections hépatiques, la guérison apparente, c'est-à-dire la disparition des symptômes morbides, ne coïncide pas, le plus souvent, avec la guérison réelle, avec la restitution à la cellule glandulaire de ses aptitudes biochimiques. J'ai fait voir, dans un travail antérieur [2], que souvent des hépatiques quittent nos salles d'hôpital, se considérant comme parfaitement guéris, alors qu'en réalité leur foie fonctionne encore mal, fabrique de l'urobiline, laisse passer le sucre, arrête insuffisamment les poisons. Depuis, j'ai observé de nombreux faits confirmatifs du même genre, et chez un malade convalescent d'ictère catarrhal ce n'est qu'au bout de trois semaines que j'ai pu constater la disparition définitive de l'urobilinurie et de la glycosurie alimentaire.

Or, en pratique, tout hépatique, même guéri en apparence, mais chez qui survivent ces deux symptômes, doit être considéré comme un malade et doublement surveillé et soigné : d'abord parce qu'un écart de régime, notamment un excès alcoolique, pourrait rallumer un feu mal éteint et avoir les conséquences les plus graves; en second lieu, parce que l'auto-intoxication reste possible aussi longtemps que la cellule hépatique n'a pas reconquis la plénitude de ses fonctions physiologiques.

De ces conclusions, un fait de Girode est venu donner une démonstration frappante. Un malade est atteint d'ictère infectieux à rechute, avec gros foie, grosse rate, albuminurie et même vomissements fécaloïdes; il se croit guéri et quitte l'hôpital en pleine convalescence, ne conservant plus que des traces d'albumine, mais sans que l'on ait pratiqué chez lui la recherche de l'urobiline ou du sucre. A peine rentré dans sa famille il reprend le régime commun, fait, trois jours après, un excès de boisson, à la suite duquel il se sent fatigué et bientôt très prostré, se met au lit presque sans parole, tombe rapidement dans un coma profond et meurt sept heures environ après ce retour d'accidents.

Il faut donc être très exigeant, en matière de pronostic hépatique, et ne considérer les malades comme guéris que quand la sémiologie chimique en a fourni la pleine démonstration.

[1] Chez quelques ictériques (5 sur 18) A. Gilbert et J. Castaigne ont constaté la présence de pigment biliaire dans le liquide céphalo-rachidien, ce qui peut intervenir jusqu'à un certain point dans l'explication d'un certain groupe d'accidents nerveux graves de la cholémie. *Soc. de biol.*, 27 octobre 1900.

[2] A. Chauffard. De la guérison apparente et de la guérison réelle dans les affections hépatiques. *Arch. gén. de méd.*, octobre 1890.

CHAPITRE IV

INDICATIONS ET MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES DANS LES MALADIES DU FOIE

Le traitement des maladies hépatiques, aiguës et surtout chroniques, est presque toujours complexe, et relève de médications très différentes par leur point de départ physiologique, aussi bien que par leurs indications et leurs procédés. Pour les étudier avec fruit, il convient de les dissocier par une analyse rapide; l'application de ces données préliminaires se fera ensuite d'elle-même à propos des divers processus de la pathologie hépatique.

Pour le foie, comme pour les autres grands viscères de l'économie, il est un certain nombre de méthodes thérapeutiques qui visent et atteignent directement l'élément noble, différencié, de l'organe, c'est-à-dire ici la cellule hépatique elle-même. Il y a là une véritable spécificité pharmaco-dynamique, et si délicate que les fonctions diverses de la cellule glandulaire peuvent être isolément soumises à l'action thérapeutique. De là un premier groupe naturel de médications, que nous allons passer en revue.

A. La **biligénie** comporte, au point de vue physiologique, deux phases successives, correspondant l'une à la sécrétion de la bile, l'autre à son excrétion et à sa migration intestinale; chacune de ces phases peut être modifiée par des actions médicamenteuses différentes.

Les *cholagogues sécrétoires* ont été l'objet de nombreuses recherches expérimentales, dues à Röhrig, à Rutherford et Vignal, plus récemment à Prévost et Binet[1], à Levaschew, à Rosenberg[2]. Ces recherches faites sur des animaux curarisés, ou mieux chez des chiens à fistule biliaire, ont donné des résultats assez précis et concordants.

Le plus puissant des agents *cholagogues*, c'est la bile elle-même. Qu'on l'injecte en nature dans l'estomac d'un chien (et jusqu'à la dose de 40 à 50 centimètres cubes elle est bien tolérée) ou qu'on l'administre sous forme d'extrait, on observe une augmentation considérable et rapide de la sécrétion biliaire. En même temps, cette bile absorbée est *réexcrétée* par le foie, et l'on en peut donner la preuve expérimentale : chez le chien en effet, après ingestion de bile de bœuf, la bile devient plus verdâtre, prend une odeur musquée spéciale qui appartient en propre à l'espèce bovine, et contient de l'acide glycocholique qui normalement n'existe pas chez le chien. Les acides biliaires semblent donc trouver dans le foie leur lieu d'élimination élective et provoquer par leur passage une polycholie intense et constante.

Comme conséquence, on doit admettre que quand la bile n'arrive plus dans l'intestin, comme dans les ictères par rétention, cette circulation entéro-hépa-

(1) J.-L. Prévost et P. Binet. *C. R. Acad. des sc.*, 11 juin 1888.
(2) S. Rosenberg. *Berl. Klin. Woch.*, 2 et 9 décembre 1889, et *ibidem*, 1891, nos 34 et 35.

tique de retour, décrite par Schiff, par Lussana, cesse d'apporter au foie son stimulant physiologique, d'où pour la glande biliaire un véritable état de torpeur sécrétoire.

Il est à noter que, si la bile est le plus actif des cholagogues, elle épaissit la sécrétion biliaire, ce qui, outre les difficultés pratiques, en rend l'emploi médicamenteux peu recommandable.

Il n'en va pas de même pour l'huile d'olive, à hautes doses; son action est doublement bienfaisante : elle fluidifie la bile et détermine un accroissement notable de sécrétion. Les courbes graphiques de Rosenberg (1) ont montré que, chez le chien à fistule biliaire, l'hypersécrétion était très rapide et commençait de 30 à 45 minutes après l'ingestion de l'huile.

Senator a récemment proposé de substituer à l'huile d'olive, comme cholagogue, la lipanine qui donnerait d'aussi bons résultats et serait mieux tolérée par les malades.

Le salicylate de soude, le salol agissent de même et sont d'excellents cholagogues fluidifiants. Lépine (2), il est vrai, et son élève Dufour (Thèse de Lyon, 1885) reprochent au salicylate de soude de congestionner le foie et lui préfèrent l'acide benzoïque ou le benzoate de soude, qui ne seraient pas passibles du même reproche.

A un rang d'efficacité un peu inférieur, il faut placer l'essence de térébenthine et ses dérivés, le terpinol et surtout la terpine (ce qui explique en partie le mode d'action du classique remède de Durande), l'évonymin, le podophyllin.

L'augmentation de la sécrétion biliaire n'est que légère ou douteuse, avec les sels de soude, bicarbonate, sulfate et chlorure, avec les sels de Carlsbad, avec l'aloès, la rhubarbe, l'ipéca.

Les bromures alcalins, l'arsenic, l'alcool, l'éther, sont indifférents, n'augmentent ni ne diminuent la sécrétion.

Enfin, quelques médicaments diminuent la sécrétion, et dans ce sens agissent les iodures alcalins, la strychnine, l'atropine.

Le nombre des cholagogues sécrétoires est, on le voit, assez restreint, et beaucoup des médicaments que l'on considère comme aptes à augmenter la sécrétion de la bile ne figurent pas parmi eux.

C'est que leur mode d'action est différent, et que ce sont, en réalité, des *cholagogues excrétoires*. En tête de ce nouveau groupe mérite de figurer le calomel, longtemps considéré comme le type des cholagogues, à cause de la diarrhée verdâtre et d'aspect bilieux qu'il provoque.

Or, le calomel n'est pas un stimulant hépatique, mais bien un stimulant intestinal; il exalte le péristaltisme de l'intestin et provoque ainsi l'expulsion de toute la bile sécrétée. Celle-ci est rejetée dans les fèces, avant d'avoir eu le temps d'être résorbée; elle ne peut donc plus revenir au foie pour lui apporter les matériaux d'une sécrétion nouvelle, et, par ce mécanisme indirect, le calomel devient un agent dépresseur de la biligénie.

C'est également surtout comme cholagogues excrétoires qu'agissent sur la sécrétion biliaire un certain nombre de purgatifs, tels que les pilules mercurielles ou pilules bleues des Anglais, l'aloès, la coloquinte, le jalap, la rhubarbe.

Dans le même sens agissent les grands lavements froids, et Rosenberg a

(1) S. Rosenberg. *Therap. Monat.*, décembre 1891.
(2) Lépine, *Arch. de méd. expérim.*, 1889, p. 862.

prouvé par l'expérimentation ce que l'observation clinique avait déjà révélé, que leur administration provoque une excitation rapide et de peu de durée de la sécrétion biliaire. La vésicule se contracte, probablement par voie réflexe, et détermine ainsi une véritable chasse biliaire qui la vide promptement dans l'intestin.

B. La **glycogénie hépatique** peut être modifiée sous l'influence d'un certain nombre de médicaments. Elle est augmentée, d'après Lépine (1), par les substances antipyrétiques, et en particulier par l'antipyrine. Toutes choses égales d'ailleurs, la teneur du foie en glycogène s'accroît d'au moins un cinquième par kilogramme d'animal chez les cobayes antipyrinés, tandis que la proportion relative du sucre hépatique est un peu diminuée. Cet arrêt de la transformation du glycogène en sucre semble être, en partie au moins, le résultat d'une action directe sur la cellule hépatique.

De même, les expériences de E. Dufourt (2) ont montré que chez le chien, dans des conditions identiques d'âge, de poids, de jeûne préalable pendant 4 jours, puis de nourriture carnée pendant 8 à 15 jours, le foie des animaux traités par le bicarbonate de soude était toujours plus riche en glycogène que le foie des animaux témoins. Si le mécanisme de cet augment de la glycogénie hépatique reste douteux, le fait lui-même n'en est pas moins très important, surtout si l'on se rappelle que la quantité de glycogène du foie est comme un témoin, peut-être même un régulateur des fonctions hépatiques et du taux de la nutrition générale.

En revanche, les poisons stéatosants du foie abolissent la fonction glycogénique, tels le phosphore, l'antimoine et surtout l'arsenic; si bien que, chez les animaux arseniqués, la piqûre du plancher du quatrième ventricule ne produit plus le diabète expérimental de Cl. Bernard.

C. La **fonction uréogénique** du foie fait rarement, par elle-même, indication thérapeutique. Si l'on cherche souvent à relever le taux de l'urée excrétée, c'est plutôt en visant, par la méthode oxydante, la nutrition générale que la cellule hépatique même.

Parmi les azoturies d'origine hépatique, certaines veulent être respectées; ce sont les azoturies critiques des ictères; d'autres sont, au contraire, nuisibles et ne peuvent qu'appauvrir l'organisme, comme dans la cirrhose alcoolique au début; j'ai vu, en pareil cas, la perte quotidienne d'urée dépasser 40 grammes, et l'extrait de valériane, donné suivant la méthode de Trousseau, m'a paru avoir une action modératrice des plus utiles.

Il ne faut pas oublier, du reste, que les divisions que nous venons d'établir sont un peu schématiques, que l'action médicamenteuse est le plus souvent complexe et peut s'adresser à la fois aux multiples fonctions de la cellule hépatique. Comme type de ces médicaments complexes on peut citer un des moyens d'action les plus efficaces que nous possédions dans les maladies du foie, les cures thermales. On sait de quel précieux secours nous sont, en pareil cas, les eaux de Vichy, de Carlsbad, de Hombourg et même de Vittel et de Pougues. Mais ici l'amélioration ou la guérison de l'hépatique sont la résultante d'une série d'actions associées. Non seulement le malade absorbe chaque jour

(1) Lépine et Porteret. *Acad. des sc.*, 5 avril 1888.
(2) E. Dufourt. *Soc. biol.*, 15 mars 1890.

une certaine quantité de sels alcalins, mais encore il les prend sous une forme toute spéciale, dilués dans une eau de température le plus souvent élevée; par les bains thermaux, il subit en même temps une stimulation cutanée essentiellement tonique; il n'est pas jusqu'au changement de milieu, de genre de vie, de régime, qui n'ait également sa part d'influence. Si bien que l'action médicamenteuse atteint et modifie les fonctions hépatiques, et aussi les fonctions rénales et cutanées, l'hématopoïèse, tout l'ensemble de la nutrition organique. Nous verrons les merveilleux effets de la cure thermale de Vichy dans la lithiase biliaire, dans les gros foies congestifs, paludéens ou goutteux.

Un second groupe de médications s'adresse non plus à la cellule hépatique ou à l'une de ses fonctions, mais bien *à la nature de la lésion* dont le foie est le siège.

Exceptionnellement cette lésion relève d'une médication spécifique et adéquate, exemples la syphilis hépatique et le traitement mixte, l'impaludisme et le quinquina ou l'arsenic, les kystes hydatiques ou les abcès et le traitement opératoire.

Il s'agit plus souvent de médications un peu banales, applicables au foie comme aux autres viscères, mais qui n'en offrent pas moins de précieuses ressources. L'iodure de potassium peut ainsi revendiquer une véritable action curative dans certaines cirrhoses du foie.

Quant à la révulsion, ses applications sont assez restreintes en pathologie hépatique; elle n'intervient guère que dans les cas où de la périhépatite douloureuse se produit, ou dans les congestions aiguës ou subaiguës de la glande; mais son efficacité peut alors être très grande et immédiate.

Un des grands desiderata de la thérapeutique du foie, c'est le peu de moyens d'action que nous avons sur les infections biliaires. L'antisepsie biliaire est des plus difficiles à réaliser, et cependant chaque jour nous montre mieux combien ses indications seraient fréquentes.

La première condition, pour qu'un médicament puisse agir sur les voies biliaires, c'est qu'il trouve là, au moins en partie, sa voie d'élimination. Or, d'après Prévost et Binet, assez peu nombreux sont les médicaments doués de cette affinité pour l'élimination biliaire. Outre la bile ingérée, la térébenthine, la terpine, le terpinol, la rhubarbe, l'acide salicylique, le bromure et l'iodure de potassium, le chlorate de potasse, l'arsenic passent dans la bile. Ne passent pas, au contraire, l'acide benzoïque, l'urée, l'acide hippurique, les sels de quinine.

Quand l'élimination biliaire a lieu, elle est très rapide, puisque, d'après Lafter, de la rhubarbe injectée dans le duodénum se retrouve dans la bile au bout de cinq minutes, mais sa proportion quantitative reste toujours assez faible.

Ainsi assez peu de médicaments s'éliminent par les voies biliaires, et encore ne passent-ils qu'en quantité médiocre.

Si, à cette double condition défavorable, on ajoute ce fait que bien peu des médicaments éliminés sont doués de propriétés antiseptiques, on comprendra combien les infections biliaires échappent encore à notre action.

Le meilleur antiseptique biliaire actuel me paraît encore être l'acide salicylique, qu'on le donne sous forme de salicylate de soude ou de salol. Cette dernière préparation mérite d'être préférée, car le salol est bien supporté même à doses assez élevées, et comme il reste en partie inaltéré, non dédoublé en acide

salicylique et acide phénique pendant son trajet dans l'intestin, il permet de réaliser du même coup l'antisepsie intestinale et biliaire. Or, comme c'est par des germes intestinaux que les voies biliaires sont le plus souvent infectées, rendre aseptique le milieu où elles débouchent constitue une indication majeure, aussi bien au point de vue de la prophylaxie que de la guérison de l'infection ascendante.

La lésion hépatique, pour peu qu'elle soit suffisamment étendue et durable, et quelle que soit sa nature, commande une série de processus secondaires qui deviennent à leur tour une source importante d'indications thérapeutiques. Toutes se résument en ceci : lutter contre l'*insuffisance hépatique*, si elle existe déjà, ou en prévenir l'apparition.

Or, si l'on se rappelle que le syndrome de l'insuffisance hépatique relève essentiellement d'une intoxication complexe, aiguë ou chronique, de l'organisme et de ses plasmas, on comprendra que trois ordres de médications s'offrent à nous.

a) Diminuer la quantité des toxines élaborées dans l'organisme, et en particulier dans « ce laboratoire de poisons » (Bouchard), le tube digestif. L'antisepsie intestinale trouve ici une de ses indications les plus nettes; elle forme comme la prophylaxie de l'insuffisance hépatique. Suivant les préceptes de Bouchard, on recourra à l'usage méthodique des préparations antiseptiques insolubles, telles que le bétol, les naphtols, le salol, le calomel à petites doses.

Dans les cas où la rétention toxique existe déjà, on trouvera dans le régime lacté un précieux auxiliaire. Charrin et Roger ont montré que la diète lactée diminue à un haut degré la toxicité urinaire, qu'elle constitue le meilleur moyen de réduire au minimum la production et l'apport des poisons intestinaux.

b) La diète lactée réalise en même temps la seconde indication : elle provoque l'élimination rénale des toxines, grâce à ses propriétés diurétiques. Il se fait ainsi une véritable suppléance viscérale, et la dépuration vicariante du rein neutralise les effets de l'auto-intoxication d'origine hépatique.

Cette provocation de la diurèse, chez les hépatiques, est d'importance majeure, et nous avons déjà vu que le taux des urines donne souvent la clef du pronostic. Le bocal à urines joue ici le même rôle que le thermomètre dans la fièvre typhoïde, que la tension artérielle dans les cardiopathies.

Aussi ne suffira-t-il pas toujours d'instituer la diète lactée, et souvent l'on se trouvera bien de lui associer d'autres moyens accessoires, et en particulier l'administration quotidienne des grands lavements froids de un à deux litres, les grandes injections de sérum. Leur action diurétique est des plus nettes.

c) Enfin, on peut chercher à diminuer l'accumulation toxique dans l'organisme, en recourant à ce que A. Robin a très justement appelé la *méthode oxydante*. Pour brûler les déchets azotés, d'autant plus nocifs que leur degré d'oxydation est moindre, on pourra utiliser les inhalations d'oxygène, les benzoates alcalins ; c'est probablement aussi à son action oxydante que l'essence de térébenthine ozonisée doit son efficacité dans l'une des maladies hépatiques les plus rapidement graves, la stéatose phosphorée. Même dans les ictères graves primitifs, elle semble avoir donné parfois de bons résultats.

d) L'*opothérapie hépatique* est la dernière venue parmi les méthodes thérapeutiques applicables aux maladies du foie, et elle a été très vantée par A. Gilbert et C. Carnot, par Spillmann. On peut employer les lavements faits à

froid avec une fine émulsion de foie frais de porc, les extraits de foie secs et pulvérulents. Sous l'influence de ces préparations, on verrait augmenter la teneur de l'urine, de l'urée, des phosphates, diminuer ou disparaître l'urobilinurie, les signes de petite insuffisance hépatique. J'ai eu assez souvent recours à l'opothérapie hépatique, sans que son efficacité réelle ait pu devenir, pour moi, chose démontrée.

L'*opothérapie biliaire*, sous forme de pilules d'extrait de fiel de bœuf, a été préconisée dans les coliques hépatiques à répétition (L. Gauthier), dans l'ictère calculeux chronique, et m'a paru quelquefois donner de bons résultats.

A côté de ces indications fondamentales, tirées de la notion de l'insuffisance hépatique, d'autres indications accessoires, éventuelles, sont données par les autres symptômes des lésions du foie. La douleur, le prurit, l'état de la tonicité cardiaque, les troubles digestifs, peuvent ainsi nécessiter des médications spéciales. De même, et encore plus, pour l'ascite et les œdèmes ; et ici le régime lacté rend encore les plus éminents services, si bien qu'à lui seul il répond déjà, dans bien des cas, aux diverses indications majeures de la clinique.

Si variées que soient les méthodes thérapeutiques que nous venons de passer en revue, elles resteraient insuffisantes si l'on ne mettait le foie malade *au repos*, par la suppression de toutes les influences irritantes nuisibles. En pathologie, aussi bien qu'en physiologie, le foie est un annexe du tractus digestif et, comme tel, en grande partie subordonné au chimisme gastrique et intestinal. Si les données biochimiques précises nous font encore défaut, nous n'en pouvons pas moins affirmer que toute cause prolongée d'inflammation gastro-intestinale viendra, à un moment donné, avoir sa répercussion hépatique.

C'est à ce titre que l'alcool est le grand ennemi du foie. Partout nous retrouverons son rôle étiologique néfaste. Sa prohibition absolue s'impose donc chez tous les hépatiques, au début, pendant et après le processus morbide.

Le régime alimentaire aura aussi ses règles générales : peu ou pas de graisses, que l'hépatique ne prend qu'avec dégoût et digère mal, peu d'aliments amylacés ou sucrés, pas de mets épicés ou faisandés; alimentation azotée et surtout végétale, lait écrémé, boissons amères ou très faiblement alcoolisées.

Comme moyens d'hygiène générale, on se trouvera toujours bien d'activer le fonctionnement de la peau au moyen des frictions sèches ou aromatiques, de l'hydrothérapie, des bains alcalins.

CHAPITRE V

LE SYNDROME ICTÈRE

Sous le nom d'ictère, on désigne en clinique un symptôme caractérisé par une coloration jaune spéciale des téguments et des muqueuses, due à la présence anormale dans le sérum sanguin et dans les tissus de la matière colorante de la bile. A ce phénomène d'imprégnation pigmentaire s'ajoute l'élimination par les urines de ce même pigment biliaire, si bien que l'ictère

vrai, ou biliphéique (le seul dont nous voulions parler dans ce chapitre), est à la fois *sanguin*, *cutané* et *urinaire*. Nous verrons quelles dissociations peut subir cette triade symptomatique, nécessaire pour caractériser l'ictère vrai.

La coloration des téguments ictériques peut parcourir toute la gamme du jaune, depuis le jaune soufre pâle, en passant par la teinte citron, jusqu'à des tons beaucoup plus foncés ; mais plus l'ictère est intense, plus le jaune devient verdâtre, pour atteindre, dans les cas extrêmes, la coloration vert bronze, vert sombre et olivâtre, ou même vert noir (ictère noir).

La coloration noire des téguments peut être assez prononcée pour avoir pu parfois faire croire à une maladie d'Addison, comme dans un cas de Leva [1], et une erreur de ce genre est d'autant plus possible qu'il peut, au cours de la maladie bronzée, exister de la pigmentation conjonctivale. L'examen attentif de la muqueuse buccale et des urines permettra le diagnostic différentiel.

Le début de l'ictère se montre d'abord en des points d'élection déterminés, où il faut le chercher : la partie scléroticale de la conjonctive, où il diffère nettement de la coloration blanche normale de cette région, la région sublinguale et le plancher de la bouche, la voûte palatine, les commissures labiales et les ailes du nez, les tempes et le front. Puis le cou, l'abdomen et le tronc, les membres enfin se colorent à leur tour; non pas que l'imprégnation tégumentaire se fasse par étapes, en plusieurs temps, mais suivant les conditions locales variées de finesse et de coloration de la peau, ainsi que de richesse circulatoire.

Dans les cas d'ictère léger et fugace, la coloration jaune peut ne relever que de l'état du sérum sanguin; mais, bientôt, les échanges osmotiques du sang et des tissus font transsuder hors des vaisseaux le pigment biliaire, et les éléments anatomiques s'en imprègnent.

Dans la peau, c'est au niveau des parties profondes de l'épiderme, en plein corps muqueux de Malpighi, que se fixe la matière colorante; et c'est là un fait capital, car les cellules une fois teintées le restent pendant un certain temps, probablement jusqu'à leur exfoliation, si bien que la coloration ictérique des téguments peut survivre assez longtemps, 15 à 20 jours dans les cas de moyenne intensité, alors que le plasma sanguin est redevenu normal, que la résorption biliaire n'a plus lieu. L'observation seule des téguments serait donc tout à fait insuffisante pour juger de la marche du processus ictérique, elle doit toujours être accompagnée et complétée par l'examen quotidien des urines.

Notons, comme une cause fréquente d'erreur clinique, que l'ictère ne peut se voir à la lumière jaune d'une lampe ; l'examen en plein jour est nécessaire.

En même temps que la peau et les muqueuses, les parenchymes et les tissus s'imprègnent de bile. A l'autopsie des ictériques, on trouve le foie fortement coloré en jaune verdâtre, en vert olive, en vert sombre. L'examen histologique montre que les cellules hépatiques sont remplies de granulations jaunes irrégulières et agminées en petits amas autour du noyau; un degré de plus, et la trabécule hépatique prend nettement l'aspect tubulé: les origines intercellulaires des voies biliaires dans le lobule sont comme injectées par des masses verdâtres de biliverdine, véritables calculs pigmentaires en miniature; enfin,

[1] Leva. *Virch. Arch.*, t. CXXV, p. 55.

on peut trouver çà et là des foyers intralobulaires d'apoplexie biliaire; à ce niveau, les cellules hépatiques succombent à l'infiltration du pigment dans leur protoplasma et tout autour d'elles, leur noyau ne se colore plus, elles sont en état de nécrobiose.

Les reins des ictériques sont en général volumineux, un peu mous, et leur parenchyme est d'un jaune strié de vert, surtout dans la région corticale. Histologiquement, on constate l'imprégnation biliaire de l'épithélium des tubuli, parfois même la présence de cristaux de bilirubine; quand l'ictère appartient à certaines variétés dites graves, ou quand il est intense et prolongé, il détermine, nous le verrons, des lésions de dégénérescence granulo-graisseuse, de desquamation cellulaire, de néphrite épithéliale.

Le cerveau, les nerfs, les glandes salivaires, le pancréas (Frerichs) se colorent peu ou point ; mais l'on constate nettement la teinte ictérique de la séreuse pleuro-péritonéale, des tendons, des os, du tissu adipeux sous-cutané.

Aussi caractéristique que cette imprégnation cutanée et interne est l'élimination du pigment biliaire par les urines. Cette élimination, l'histologie nous l'a déjà montrée se faisant par l'épithélium des tubuli; la clinique nous en révèle la précocité.

C'est là, en effet, le signe initial de l'ictère, et la bile paraît plus tôt dans les urines que sur les téguments; l'ictère urinaire avance de quelques heures, de 24 heures parfois, sur l'ictère cutané.

Les urines ictériques varient en coloration, depuis le jaune orangé avec reflet verdâtre à la surface, jusqu'à la couleur brune de la bière forte, ou presque du café. Quand on les agite, les bulles d'écume qui se forment sont persistantes, et toujours d'un jaune verdâtre.

La réaction de ces urines est acide, leur densité est élevée et peut varier de 1020 à 1025 ; le volume émis dans les 24 heures est généralement au-dessous de la normale, et nous verrons combien est capitale pour le pronostic des ictères la notion de la quantité d'urine émise et de sa teneur en urée.

Pour mettre en évidence la présence, dans les urines, du pigment biliaire, le procédé classique porte le nom de Gmelin. L'urine est mise dans un verre conique, et le long des parois on fait lentement couler une certaine quantité d'acide azotique nitreux ; l'acide tombe au fond du verre et, au niveau de la zone d'affleurement des deux liquides, se forme une série d'anneaux colorés, qui sont, de haut en bas, verts, bleus, violets et jaunes ; mais la teinte caractéristique, celle qui prédomine toujours, c'est la teinte vert émeraude, due à la transformation, par oxydation, de la bilirubine en biliverdine.

Quand l'urine est très fortement colorée, on fera bien de la diluer; la réaction n'en sera que plus nette.

Mais la réaction de Gmelin, si précieuse par sa facilité clinique, est en somme peu sensible et ne décèle avec certitude que des choluries déjà assez notables. Très fréquentes sont de petites ou minimes choluries que seuls des procédés plus délicats peuvent déceler. Deux de ces procédés méritent d'entrer dans la pratique journalière.

La réaction dite de Haycraft [1] consiste à saupoudrer de fleur de soufre

[1] H. Frenkel et J. Cluzet. *Journ. de phys. et de path. gén.*, 15 janvier 1901, p. 99.

l'urine examinée. Pour peu que celle-ci contienne des principes biliaires, le soufre tombe en plus ou moins grande abondance au fond du verre ; sinon, il reste à la surface. C'est là une réaction toute physique, due aux modifications de tension superficielle de l'urine ictérique. La méthode est tellement sensible qu'elle décèle, en milieu urinaire, une solution de glycocholate de soude titrée à $\frac{1}{40\,000}$ ou même $\frac{1}{50\,000}$. Mais A. Chauffard et F.-X. Gouraud (1) ont montré que la réaction ne donnait des résultats positifs que si l'on opérait avec une urine *absolument fraîche* et *filtrée* (la fermentation urinaire ayant une action empêchante très rapide) et si la précipitation partielle du soufre était obtenue dans un délai très rapide, cinq minutes au maximum.

La réaction de Haycraft décèle surtout les *acides biliaires* ; au contraire, le procédé de Salkowski (2) met en évidence les *pigments biliaires*.

Ces deux procédés doivent être employés concurremment, et il semble que des deux le plus pratique et le plus sensible soit le procédé de Haycraft. On peut ainsi constater très fréquemment des choluries minimes, dans des urines pâles et nullement bilieuses d'aspect, et alors que la réaction de Gmelin ne donne que des résultats nuls ou douteux. Nous verrons, à propos de la question des ictères dits acholuriques, l'importance de ces faits.

Il ne faut jamais, sur la seule constatation de la couleur brune d'une urine, considérer celle-ci comme bilieuse. La rhubarbe, le séné font passer de l'acide chrysophanique dans l'urine et la colorent ainsi en brun foncé; la santonine la colore en jaune verdâtre plus ou moins foncé. Mais, dans les deux cas, l'addition de lessive de soude développe une coloration rouge et différencie nettement ces urines des urines bilieuses.

Depuis les travaux récents de Hayem et de ses élèves, l'usage du spectroscope est devenu courant en urologie. Il permet de constater l'existence des pigments biliaires dans les urines, non pas que ceux-ci aient un spectre défini, mais, par le seul fait de leur coloration, ils éteignent toute la partie droite du spectre.

La réaction de Gmelin montre souvent l'existence dans l'urine, au-dessus de la zone colorée, d'un nuage blanchâtre que l'on pourrait prendre à tort pour de l'albumine; il s'agit, en réalité, de résines biliaires, et le précipité se dissout par l'addition d'une certaine quantité d'alcool.

L'urine ictérique peut être décolorée, soit en l'agitant avec du chloroforme qui dissout le pigment, soit en la déféquant avec du sous-acétate de plomb, ou en la filtrant sur du charbon.

Les acides biliaires font le plus souvent défaut dans les urines bilieuses, et la réaction de Pettenkofer ne donne que des résultats négatifs; elle n'est guère sensible, en effet, qu'au millième, chiffre beaucoup trop fort pour les urines ictériques.

Parmi les autres sécrétions glandulaires, la salive, les larmes ne se modifient pas; la sueur peut, exceptionnellement, être colorée (Valleix); quant au lait, il est bien prouvé qu'il peut contenir les pigments biliaires: aussi ne doit-on jamais laisser continuer à nourrir une femme atteinte de jaunisse.

(1) A. Chauffard et F.-X. Gouraud. Valeur clinique de la réaction de Haycraft. *Journ. de phys. et de path. gén.*, mai 1901, p. 461.

(2) Pour la technique et l'explication chimique du procédé de Salkowski, voir A. Dastre art. *Bile*, in *Dict. de physiol.* de Ch. Richet, t. II, 1897. p. 184.

A ces signes fondamentaux, qui caractérisent l'imprégnation cutanée et l'élimination urinaire du pigment hépatique, s'ajoute une série de symptômes très divers, que l'on peut, au point de vue de la pathogénie comme de la clinique, répartir en plusieurs groupes.

A. L'afflux de la bile dans l'intestin grêle est troublé. Tantôt les fèces sont fortement colorées, d'un brun verdâtre foncé, liquides en partie et comme chargées d'un excès de bile ; on dit alors que l'ictère est *polycholique*, ou plutôt, suivant l'expression plus juste de Stadelmann, *pléiochromique*. Tantôt, l'apparence des fèces est tout autre ; elles sont pâles, café au lait clair, ou même d'un blanc grisâtre, pâteuses, semblables à de l'argile délayée ou à du plâtre sale et souvent très fétides. Les deux états peuvent se succéder, et la diarrhée bilieuse qui accompagne le début de certains ictères peut faire place à des matières colorées.

L'examen chimique des selles argileuses donne des résultats très importants, et montre que leur décoloration reconnaît une double cause : absence d'abord du pigment biliaire qui, normalement, colore en se modifiant les fèces ; en outre, surabondance considérable des matières grasses excrétées, *stéarrhée*, comme R. Bright l'avait déjà constaté dès 1827.

Cette stéarrhée est assez abondante pour que, d'après les dosages de F. Müller[1], en cas d'absence complète de la bile dans l'intestin, 52 à 78 pour 100 des graisses ingérées soient évacués dans les fèces, la proportion normale n'étant que de 6 à 10 pour 100.

L'examen histologique permet de constater *de visu* l'existence de cette stéarrhée. Chez les adultes sains, d'après Müller, la graisse contenue dans les matières fécales se présente presque exclusivement sous forme de plaques vitreuses irrégulièrement polygonales, incolores ou jaunâtres. Ces plaques sont formées en mineure partie de graisses neutres, mais principalement de savons calcaires, et répondent aux « cristaux calcaires jaunes » de Nothnagel.

Les gouttes de graisse libres sont moins fréquentes dans les fèces normales et s'y observent surtout après l'administration de graisses à point de fusion inférieur (huile de morue, de ricin), ou quand la résorption intestinale des graisses est très entravée.

Mais, en plus des formes précédentes, les matières grasses des fèces se présentent chez les ictériques avec des caractères très spéciaux, sous forme de cristaux aciculaires observés et décrits d'abord par Nothnagel et par Gerhardt.

Ces cristaux appartiennent, suivant leur morphologie et leurs réactions histo-chimiques, à deux groupes différents.

Les uns sont formés par des acides gras libres ; ils représentent des aiguilles grêles, allongées, réunies en élégantes gerbes ou en barbes de plume. L'éther les dissout en grande partie ; la chaleur les résout en fines gouttelettes.

Les autres sont constitués par des graisses saponifiées ; ils sont plus courts et plus trapus, rectilignes, terminés en pointes moins fines. Ils s'agminent également en gerbes et faisceaux, et forment des conglomérats que dissocie en aiguilles la pression exercée sur la lamelle. Ils résistent à l'éther, aussi bien qu'à l'action de la chaleur.

(1) F. Müller. *Zeitschrift f. klin. Med.*, 1887, t. XII, p. 47.

Si l'on attaque ces savons par les acides, la chaleur fait apparaître de nombreuses gouttelettes solubles dans l'éther.

Quelle qu'en soit la nature, ces cristaux de matières grasses, quand ils existent en notable proportion dans les fèces, sont un indice d'obstacle à la résorption des graisses dans l'intestin. Leur présence vient donc corroborer ou suppléer les résultats de l'analyse chimique et atteste au même titre quelle large part la stéarrhée prend dans la décoloration des fèces chez les ictériques.

La résorption des diverses espèces de graisses n'est pas troublée, du reste, au même degré. D'après les expériences de Munk([1]), sur des chiens à fistule biliaire, les graisses à fusion facile s'absorbent beaucoup plus complètement que celles dont le point de fusion est plus élevé; la résorption de la graisse de mouton, par exemple, est presque deux fois plus diminuée que celle du saindoux; d'une manière générale, les acides gras s'assimilent mieux que les graisses neutres.

On comprend combien sont troublés les actes digestifs dans un intestin où n'arrive plus la bile, et où les graisses restent en majeure partie inabsorbées; comme double conséquence, la nutrition générale souffre, et l'ictérique s'intoxique lui-même par les produits viciés d'une fermentation intestinale défectueuse.

B. L'*auto-intoxication* ne reconnaît pas là sa seule origine dans l'ictère. Les travaux classiques de Bouchard([2]), les recherches confirmatives de De Bruin([3]) nous en ont donné la preuve expérimentale. D'après Bouchard, la bile de bœuf étendue de deux fois son volume d'eau et injectée dans les veines du lapin produit la mort à la dose de 4 à 6 centimètres cubes de bile pure par kilogramme d'animal; décolorée par le charbon, elle perd les deux tiers de sa toxicité. Les sels biliaires, quoique toxiques également, le sont dix fois moins que la bilirubine, et, à volumes égaux, la bile est neuf fois plus toxique que l'urine.

Contre cette auto-intoxication biliaire permanente, luttent la reprise par le foie d'une partie de la bile excrétée (Schiff), la précipitation dans l'intestin d'une certaine quantité de pigment biliaire devenu insoluble, la combustion, dans le sang et les tissus, des acides biliaires et de la faible quantité circulante de bilirubine.

Lorsque la bile est résorbée dans le foie et produit l'ictère, la protection hépatique et intestinale fait défaut, mais l'imprégnation pigmentaire des tissus fixe et neutralise une large part de la toxine la plus active, la bilirubine, en même temps que le jeu de l'émonctoire rénal maintient à un taux suffisant la dépuration organique. Aussi Bouchard a-t-il pu dire que « le plus grand danger dans l'ictère c'est l'imperméabilité rénale », notion fondamentale sur laquelle nous reviendrons.

Par la bilirubine, et aussi par ses acides biliaires, la bile est donc un vrai poison, qui agit simultanément et sur le système nerveux central, et sur certains organes d'élimination, tels que le rein, où elle peut, par son passage, provoquer des lésions de néphrite parenchymateuse diffuse. Mais elle a de plus une action toxique spéciale sur le cœur et son système nerveux propre;

([1]) Munk. *Virchow's Archiv.*, t. CXXII, fasc. 2.
([2]) Ch. Bouchard. *Auto-intox. dans les maladies*, 1887, p. 259.
([3]) J. de Bruin. Anal. in *Centr. f. klin. Med.*, 1890, p. 491.

c'est là le côté personnel et important des expériences de De Bruin, faites par la méthode de Stokvis, au moyen de circulations artificielles dans le cœur de grenouille.

La bilirubine, ainsi injectée, ralentit d'abord les pulsations cardiaques, puis les accélère, mais la pression reste abaissée parce que les systoles sont moins complètes. Des expériences analogues faites avec le taurocholate et le glycocholate de soude ont donné, pour le premier un ralentissement notable du pouls, pour le second de la tachycardie et surtout de l'hypotension artérielle. Mais la toxicité cardiaque de la bilirubine est double de celle du glycocholate de soude, et la matière colorante de la bile semble pour le cœur un poison bien plus nocif que les sels biliaires. Ceux-ci portent leur action sur tout l'ensemble de l'appareil nervo-musculaire du cœur ; ils paralysent à la fois et le myocarde, et les ganglions excito-moteurs et phrénateurs du cœur.

Si l'hypotension artérielle notée dans ces expériences contraste avec le pouls fort et plein si fréquent chez les ictériques, c'est que chez ceux-ci, d'après De Bruin, il y a excitation du pneumogastrique.

Notons que le ralentissement du pouls, provoqué par l'injection intra-veineuse des sels biliaires, persiste après la section des nerfs vagues.

Tout ce côté de l'histoire physiologique des ictères est du reste encore très douteux, et les théories les plus diverses ont été émises : paralysie des ganglions cardiaques (Röhrig) ; action directe sur le myocarde (Ranke) ; paralysie des terminaisons cardiaques du nerf vague (Löwitt, Weintrand) ; action sur les ganglions cardiaques inhibitoires et, en partie aussi, sur la cellule myocardique (Sorrentino).

La clinique avait montré, depuis longtemps, cette action comme spécifique de la bile résorbée sur le fonctionnement cardiaque. La *bradycardie des ictériques* est classique depuis Bouillaud ; on leur trouve communément de 40 à 50 pulsations par minute ; Freichs en a vu le nombre tomber jusqu'à 21.

Le tracé sphygmographique montre bien cette lenteur remarquable du pouls : la ligne d'ascension est courte, souvent assez oblique ; la ligne de descente est



Fig. 1. — Ictère catarrhal bénin. Pouls 54.

très longue, interrompue parfois par une ou plusieurs petites ascensions secondaires.

Le tracé peut être beaucoup plus irrégulier, et Eichorst [1] a figuré un pouls trigéminé dans l'ictère.

La bradycardie s'observe surtout dans les ictères aigus et transitoires ; elle s'atténue ou disparaît au cours des ictères chroniques, comme si l'appareil moteur du cœur s'accommodait, par une sorte d'accoutumance, au poison biliaire.

Non seulement le pouls est lent chez les ictériques, mais il est instable, et si l'on fait brusquement asseoir ces malades, on voit leur pouls monter de 30 à même 40 pulsations, pour revenir ensuite peu à peu à son chiffre moyen.

La pression artérielle des ictériques, malgré les apparences de plénitude du

[1] Eichorst. *Traité de diagn. méd.*, 1890, p. 90.

pouls, est plutôt abaissée, comme j'ai eu souvent l'occasion de le constater, et nous ne devons pas oublier que, d'après les expériences de Ch. Livon, le foie est une *glande hypotensive*, probablement par action d'un produit normal de sécrétion interne.

Quant à l'auscultation du cœur, elle donne des résultats qui ont été très différemment interprétés. Gangolphe, en 1875, avait décrit un souffle systolique de la pointe, qu'il imputait à une insuffisance mitrale fonctionnelle, par parésie des muscles tenseurs de la valvule. Mais Potain a montré que bon nombre de ces souffles de la pointe étaient des souffles extra-cardiaques, que d'autres relevaient, non de la mitrale, mais de la tricuspide, et par un tout autre mécanisme sur lequel nous reviendrons. L'état anatomique du cœur chez les ictériques est, du reste, insuffisamment connu, et les résultats expérimentaux aussi bien que les phénomènes d'asthénie cardiaque observés surtout pendant la vie, permettent de supposer dans certains cas l'existence d'une véritable myocardite par intoxication biliaire.

Nous devons encore à Potain la connaissance d'un autre ordre de troubles circulatoires fréquemment constaté dans l'ictère. Ici, ce n'est plus l'intoxication qui agit, mais bien un réflexe, dont le point de départ est dans la muqueuse biliaire irritée ou enflammée. Sous l'influence de ce réflexe, les capillaires du poumon se resserrent, la pression augmente dans le réseau de l'artère pulmonaire, et une série ascendante de signes cliniques en donne la preuve : c'est d'abord une accentuation notable du second ton pulmonaire, les sigmoïdes pulmonaires claquant plus fortement que les sigmoïdes aortiques; un degré de plus, et le second bruit de la base se dédouble, par claquement anticipé des sigmoïdes pulmonaires; enfin, si l'obstacle à l'évacuation du ventricule droit est suffisamment intense et durable, les cavités droites cèdent et se laissent distendre, et avec le souffle de l'insuffisance tricuspidienne peut apparaître tout le syndrome d'une asystolie subaiguë ou aiguë.

Outre la bradycardie, le passage des sels biliaires dans le sang occasionne un symptôme cutané non moins curieux, c'est le prurit des ictériques. Excitées par l'agent toxique, les papilles nerveuses du derme réagissent sous forme de prurit; puis, les lésions de grattage survenant, apparaissent les papules de prurigo, les excoriations linéaires. C'est là souvent un des symptômes les plus pénibles pour les malades; il peut même être initial, et l'on a pu constater un *prurit préictérique*, dont la signification réelle n'apparaît qu'au bout de plusieurs jours.

Le prurit, comme la bradycardie, appartient surtout aux ictères aigus; mais les deux symptômes, bien que paraissant relever du même agent toxique, les sels biliaires, ne sont pas toujours corrélatifs, l'un pouvant manquer alors que l'autre existe. Les causes de cette dissociation symptomatique nous sont encore mal connues.

Parmi les symptômes moins fréquemment notés au cours de l'ictère, il faut signaler un état congestif de la base du poumon droit, de l'œdème des régions pré-tibiales (N. Guéneau de Mussy); des troubles sensoriels divers, tels que la perception d'une saveur amère dans la bouche, de la xanthopsie, de la nyctalopie ou de l'héméralopie; ces derniers faits sont très exceptionnels.

Hennig (1) a récemment relaté deux cas de ce genre. Dans l'un d'eux, chez un

(1) HENNIG. *Intern. klin. Rundschau*, 1891, nos 11 et 12.

enfant atteint d'ictère foncé, les objets de nuance claires paraissaient jaunes pendant le jour, les objets sombres étaient vus noirs; à l'éclairage artificiel tous les objets semblaient sombres. Tous ces troubles disparurent avec l'ictère, et l'enfant put de nouveau bien distinguer les couleurs.

Si ces troubles visuels ne relevaient que de l'imprégnation biliaire des milieux intra-oculaires et de la rétine, ils devraient s'observer chez tous les ictériques, tandis qu'ils sont des plus rares. Il s'agit donc probablement d'un phénomène central, d'une action spécifique possible des éléments de la bile sur les centres corticaux qui président à la vision des objets et à la perception des couleurs (Hennig).

C. Un processus aussi complexe que celui de l'imprégnation ictérique des humeurs et des tissus ne va pas sans porter bientôt une atteinte plus ou moins profonde à la statique des échanges nutritifs, et cela jusque dans le foie lui-même.

Les expériences de Dastre et Arthus[1] ont montré que la biligénie et la glycogénie sont complémentaires, conséquentes l'une à l'autre, et résultant d'une même opération de chimie intracellulaire.

Si, par la ligature d'un seul des quatre canaux hépatiques du chien, on produit une rétention biliaire partielle dans le foie, on peut chez le même animal, au même moment (du 6e au 15e jour), comparer une portion de foie ictérique à une portion d'organe restée saine.

L'évaluation de la teneur du parenchyme ictérique en sucre total (sucre + glycogène), faite d'après la méthode de Bœhm, d'Hoffmann et de Seegen, montre un abaissement constant du pouvoir glycogénique, et cela dans la proportion de 15 ou 12 à 10 environ. La détermination directe et distincte du glycogène, par la méthode de Külz, conduit au même résultat :

« Cette modification du pouvoir glycogénique, même dans ces limites restreintes, doit exercer un retentissement appréciable sur la nutrition. Elle explique, étant données les relations de la production glycogénique avec l'activité musculaire et la chaleur animale, l'influence sur l'organisme entier d'une altération de la fonction biliaire, même aussi simple et aussi passagère que l'ictère de cause mécanique. » (Dastre et Arthus.)

L'état du sang des ictériques a été étudié par Hayem [2]; il peut comporter deux ordres d'altérations portant les unes sur le sérum, les autres sur les hématies.

Le poids spécifique du sang n'est pas modifié dans l'ictère, d'après les recherches de A. Hammerschlag[3]; il reste normal ou faiblement abaissé dans l'ictère catarrhal ou lithiasique, et s'il décroît au cours des cancers hépatiques ou de la cirrhose biliaire, ce n'est qu'en raison directe de la cachexie que produisent ces maladies.

Les modifications du sérum seront plus utilement étudiées à propos de la physiologie pathologique des ictères.

Quant aux lésions des globules, on les supposerait *a priori* très fréquentes, puisque la bile attaque et dissout les hématies. Cependant les globules rouges résistent le plus souvent, même au cours des ictères chroniques, alors que les

(1) A. Dastre et M. Arthus. *Arch. de physiol.*, 1889, p. 475.
(2) G. Hayem. *Du sang*, 1889, p. 516.
(3) A. Hammerschlag. *Centr. f. klin. Med.*, 1891, p. 856.

urines contiennent des sels biliaires, et le sérum ictérique ne renferme pas sensiblement plus de pigment sanguin que le sérum normal.

Les recherches récentes de Hamburger, de Vaquez, ont même montré ce fait curieux que, au cours des ictères par rétention, la résistance des hématies est non seulement conservée, mais accrue. A cet égard, on peut établir une distinction très nette entre les ictères directement hépatogènes et les ictères qui ne sont hépatogènes que secondairement, la première étape du processus étant une *hématolyse* anormale et exagérée ; l'hémoglobinurie paroxystique, l'intoxication par la toluylène-diamine donnent des exemples typiques de ces *ictères hématolytiques*, si différents des autres ictères par la destruction massive des hématies. Peut-être, du reste, au moins pour la toluylène-diamine, s'agit-il moins d'une destruction des globules dans le sang circulant que d'une altération de ces globules portant sur leur résistance et sur leur matière colorante, altération qui provoque vraisemblablement la destruction des hématies par les organes hématolytiques et spécialement par le foie (A. Vast [1]).

Quant aux globules blancs, leurs variations paraissent moins dépendre de l'ictère lui-même que de ses causes [2].

Les urines ictériques, outre les caractères propres qu'elles doivent à la présence du ou des pigments biliaires, peuvent présenter de grandes variations dans leur quantité comme dans leur qualité ; nous verrons toute l'importance pronostique des crises polyuriques et azoturiques. L'examen histologique y montre la présence habituelle de cylindres hyalins, et, assez souvent, de globes à couches concentriques de leucine, et de cristaux aciculaires et pelotonnés de tyrosine.

Dans les ictères par rétention, Biernacki [3] a montré la grande abondance des acides sulfo-conjugués dans l'urine, tant qu'il y a un obstacle au cours de la bile, et leur retour au taux normal dès que les fèces sont recolorées. Ces acides sulfo-conjugués proviennent presque exclusivement des fermentations putrides intestinales, et ils en donnent comme la mesure.

Comme corollaire des divers phénomènes morbides que nous venons d'étudier, il faut ajouter ce fait important, que tout ictère, même léger et fugace, retentit plus ou moins sur l'état des forces du malade. Les ictériques sont, ou bien des dépressifs, en état de véritable asthénie physique et psychique, ou bien tristes, facilement irritables, et ces modifications de caractère ont donné naissance à bien des dictons populaires. Ils maigrissent, en outre, et ce dépérissement, presque constant, peut en quelques jours leur faire perdre jusqu'à 8 et 10 livres de leur poids ; leurs masses musculaires deviennent molles et affaiblies, et nous verrons combien il est habituel de voir les convalescents d'ictère, même bénin, paraître presque relever d'une maladie grave.

Nous ne faisons que signaler ici la survenance, au cours d'un ictère, de phénomènes généraux graves, tels que la fièvre avec ses différents types, les hémorragies, les troubles fonctionnels du système nerveux. Ce sont là comme autant de symptômes surajoutés, contingents, qui dépendent bien moins de l'ictère que de sa cause et des autres lésions organiques associées : ils nous servent, en clinique, à établir des catégories dans le vaste groupe des ictères ;

(1) A. Vast. *Action de la toluylène-diamine sur les globules rouges.* Thèse de Paris, 1899.
(2) Achard et Loeper. Les globules blancs dans l'ictère. *Soc. de biol.*, 25 février 1901.
(3) Biernacki. *Centr. f. med. Wiss.*, 1890, nos 49 et 50.

ils précisent la valeur diagnostique et surtout pronostique du syndrome, plutôt qu'ils n'en font partie intégrante.

Tout ce qui précède s'applique surtout aux ictères aigus ou subaigus ; ce sont eux qui offrent le plus au complet l'ensemble du syndrome.

Les ictères chroniques présentent à peu près le même tableau, mais l'atteinte qu'ils portent à l'état général est, le plus souvent, profonde. Sous l'influence des troubles de l'assimilation intestinale, de l'auto-intoxication à causes multiples qui se développe, des lésions organiques secondaires, les sujets deviennent de plus en plus faibles et amaigris et finissent par tomber dans un véritable état de cachexie ictérique, s'ils ne sont emportés plus rapidement par les phénomènes terminaux de l'ictère grave. Ce sont les ictères chroniques par lithiase qui semblent comporter la survie la plus longue, jusqu'à 4 et même 6 ans ; l'intégrité relative des reins dans les ictères lithiasiques, le caractère purement local de la lésion, expliquent cette sorte de bénignité du pronostic.

Au cours des ictères chroniques, se montre assez souvent cette affection singulière de la peau et des muqueuses, le xanthélasma plan ou tubéreux, dont les rapports avec les maladies du foie sont incontestables, bien que leur pathogénie nous soit mal connue.

CHAPITRE VI

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DES ICTÈRES

La physiologie pathologique des ictères a donné lieu à un grand nombre d'expériences et de théories, dont la revision complète et définitive nécessiterait de très longs développements, tout en soulevant bien des questions obscures et encore mal résolues.

Un certain nombre de points fondamentaux sont cependant dès maintenant acquis, et nous allons voir quel secours peut en tirer la clinique [1].

A. Prenons d'abord le cas le plus simple, celui qui ne peut prêter à aucune contestation : c'est l'*ictère par rétention*.

L'expérience *princeps* a été faite par Saunders, en 1795 : ligature du canal cholédoque chez le chien, et, deux heures après, coloration jaune du sang sus-hépatique et de la lymphe provenant du foie. Il est à noter que le résultat de cette expérience classique est très différent suivant l'animal sur lequel on opère; chez le cobaye on n'observe ni ictère, ni passage du pigment biliaire

[1] Pour toute cette question expérimentale de la pathogénie des ictères, on consultera : G. Hayem. *Du sang et de ses altérations anatomiques*, Paris, 1889, et *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1890 et 1891. — P. Tissier. *Essai sur la pathologie de la sécrétion biliaire*. Thèse de Paris, 1889: — de l'urobilinurie. *Revue générale* in *Gaz. des hôp.*, 11 juillet 1891. — H. Senator. *Berliner Klinik*, in *Sammlung Klinischer Vortrage*, fasc. 1, Berlin, 1888. — Ernst Stadelmann. *Der Icterus und seine verschiedenen Formen*, Stuttgart, 1891 (ouvrage important où l'on trouvera l'exposé de nombreuses expériences sur la sécrétion biliaire, et surtout sur les ictères toxiques). — W. Halliburton. *Text book of chemical physiology and pathology*. London, 1891. — A. Gautier. *Cours de chimie*, t. III, *Chimie biologique*, Paris, 1892.

dans les urines; chez le chat, l'ictère est très tardif; chez le chien, il est plus rapide et plus constant; chez l'homme, la clinique nous apprend que l'occlusion du cholédoque détermine très rapidement la jaunisse. C'est par ce mécanisme de rétention biliaire que s'explique le plus grand nombre des ictères observés en pathologie humaine.

En pareil cas, il y a évidemment résorption intra-hépatique de la bile retenue, et ce n'est là qu'un cas particulier de la loi de Cl. Bernard : les glandes sont ou peuvent être des organes aussi actifs pour la résorption que pour la sécrétion. Une expérience très élégante de Heidenhaïn en fournit la preuve : on engage dans le cholédoque le tube d'un manomètre plein d'une solution de sulfate d'indigo; si l'on augmente la pression verticale du liquide, les téguments et les tissus se colorent en bleu; c'est là l'image parfaite de l'ictère par résorption intra-hépatique.

La résorption biliaire intra-hépatique se fait, le plus souvent, par les lymphatiques (Ludwig); mais elle peut aussi, au moins expérimentalement, prendre la voie sus-hépatique, comme l'a prouvé Lépine en 1885.

Les avis sont, du reste, encore très partagés sur le rôle et l'importance relative de ces deux voies d'absorption. D'après von Frey et Vaughan Harley, chez le chien, après ligature du cholédoque la ligature du canal thoracique empêche l'ictère d'apparaître, ou le fait cesser, au moins momentanément, s'il est déjà établi; l'absorption de la bile en rétention se ferait surtout par les espaces lymphatiques péri-vasculaires. Au contraire, les expériences récentes de Queirolo et Benvenuti, de Wertheimer et Lepage [1], de D. Gerhardt, tendent à démontrer qu'après ligature simultanée du cholédoque et du canal thoracique, le passage du pigment biliaire dans l'urine et l'ictère ne sont pas sensiblement retardés. Dans la résorption biliaire ictérigène, le rôle prépondérant semble donc revenir aux vaisseaux sanguins, le rôle accessoire et complémentaire aux lymphatiques.

Cette résorption est d'autant plus facile que la pression sécrétoire est très faible dans les voies biliaires.

L'injection intra-veineuse de bile, si elle est massive et rapide, tue l'animal avant que l'ictère ait eu le temps de se produire (Feltz et Ritter). Pratiquée lentement (Vulpian, 250 grammes en 5 jours chez le chien), elle donne des résultats positifs. De même, Bouchard a pu reproduire l'ictère par injection intra-veineuse de la bilirubine pure. Dans les cas types d'ictère par rétention, il faut et il suffit, pour qu'il y ait ictère vrai ou biliphéique, que deux conditions soient réalisées : 1° conservation, exaltation même parfois, de la fonction biligénique de la cellule hépatique; 2° inversion du courant sécrétoire de la bile, échappement et diffusion par les lymphatiques et les veines sus-hépatiques de la bile qui ne passe plus que peu ou point par ses voies naturelles.

L'examen histologique du foie ictérique montre la réalité de la rétention biliaire, son degré plus ou moins prononcé d'intensité ou d'ancienneté, dont permet de juger l'injection fine des capillaires biliaires intercellulaires. L'explication, qu'a proposée Hanot, de l'ictère par la *dislocation trabéculaire* des lobules me paraît plus nominale que réelle.

L'ictère par rétention se caractérise cliniquement : par la présence dans les urines du pigment biliaire normal, que l'acide azotique montre sous forme de

(1) E. Wertheimer et L. Lepage. *Journal de phys. et de path. générale*, mars 1899, p. 259.

biliverdine; par la coloration jaune verdâtre, plus ou moins foncée, du sérum sanguin [1]; par la décoloration grisâtre des fèces.

B. Il arrive fréquemment, en clinique, que, chez des sujets subictériques ou ictériques, l'urine ne semble pas contenir traces de pigment biliaire. L'acide azotique nitreux, versé le long des parois du verre conique, développe une coloration brun acajou vieilli, mais la réaction de Gmelin n'a pas lieu.

C'est pour expliquer les faits de ce genre qu'a été édifiée par Gubler dès 1857 la théorie ingénieuse de « l'ictère hémaphéique », dont on trouvera l'exposé complet dans la thèse de Dreyfus-Brisac (1878). Voici en quels termes ce dernier auteur résume la doctrine de Gubler : « L'hémoglobine provenant de la destruction globulaire se transforme en pigment biliaire et s'élimine par la bile; qu'il y ait, sous une influence morbide quelconque, à la suite d'un empoisonnement par exemple, une destruction trop rapide des globules sanguins, le foie deviendra impuissant à transformer en biliphéine l'hémoglobine ainsi mise en liberté, et la matière colorante du sang s'accumulera dans le sérum, non sans subir diverses modifications à travers le torrent circulatoire ».

C'est à ces pigments pathologiques, qui dérivent de l'hémoglobine incomplètement élaborée, que l'on donne le nom d'hémaphéine, et l'on appellera hémaphéisme l'accumulation de l'hémaphéine dans le sérum sanguin.

L'hémaphéisme peut également se produire quand, la dénutrition globulaire n'étant pas exagérée, le foie est subitement ou profondément atteint dans son activité sécrétoire, à la suite soit de lésions organiques hépatiques, soit de troubles circulatoires et nerveux.

Ainsi l'hémaphéisme est sous la dépendance de deux causes qui souvent, du reste, exercent simultanément leur action : la déglobulisation exagérée (*insuffisance hépatique relative*); et l'altération fonctionnelle du foie (*insuffisance hépatique absolue*) (Dreyfus-Brisac).

Cet ictère hémaphéique, ainsi défini, se rencontre principalement chez les saturnins, les alcooliques, au cours des pyrexies et phlegmasies aiguës, des maladies chroniques du foie, telles que la cirrhose atrophique; il termine fréquemment les ictères biliphéiques un peu prolongés et intenses.

Au point de vue symptomatique, il diffère des ictères biliphéiques par les caractères suivants : coloration des téguments jaune sale, jaune pâle, sans reflets verdâtres; pas de prurit ni d'éruptions cutanées, pas de ralentissement du pouls; matières fécales un peu décolorées, ou, plus souvent, très colorées.

Cette conception de l'ictère hémaphéique, brillamment soutenue par Gubler et par ses élèves A. Robin et Dreyfus-Brisac, contenait en germe toute la doctrine des pigments biliaires modifiés, tels que nous avons appris depuis à les connaître, et introduisait dans la science cette notion, toute nouvelle, de l'insuffisance hépatique absolue ou relative. Elle a donc constitué un grand progrès, et il serait aujourd'hui injuste de l'oublier.

[1] Pour l'examen du sérum, indispensable à l'étude analytique des ictères, on emploiera le procédé de Hayem : on pique à la lancette la pulpe bien nettoyée de l'un des doigts, dans une petite éprouvette de 5 centimètres cubes, nettoyée, séchée et flambée, on recueille de 2 centimètres à 2 centimètres et demi de sang; la coagulation une fois faite, l'éprouvette bouchée est mise dans un endroit frais en hiver, dans une glacière en été. Au bout de 24 à 48 heures, le caillot s'est rétracté et le sérum peut être recueilli isolément, pour être soumis à l'examen spectroscopique et chimique.

Telle qu'elle a été formulée, cependant, la théorie de l'hémaphéisme n'est plus acceptable. Elle est passible de deux grosses objections.

La première est d'ordre chimique : c'est que l'hémaphéine n'existe pas, n'a jamais pu être isolée, ni du sérum sanguin, ni de l'urine. La réaction donnée par l'acide nitrique est grossière, inapte à caractériser un corps, et nous verrons quels éléments chimiques complexes elle peut masquer.

La seconde objection est d'ordre pathogénique : l'hémaphéisme, ainsi que son nom l'indique, attribue au pigment sanguin un rôle prépondérant, subordonne trop le fonctionnement de la cellule hépatique à ses variations quantitatives; alors que, sauf dans quelques cas particuliers, c'est la cellule hépatique qui est le moteur initial du processus, c'est sa lésion qui commande les déviations évolutives de l'hémoglobine.

Que trouve-t-on, en réalité, dans ces urines soi-disant hémaphéiques? Des travaux tout récents nous l'ont appris.

Tout d'abord, P. Tissier a montré que dans certaines urines hémaphéiques la réaction de Gmelin était non pas absente, mais masquée; qu'on pouvait la faire reparaître, soit en diluant l'urine, soit par un artifice technique; pour cela, on précipite incomplètement les pigments, au moyen d'une petite quantité de sulfate d'ammoniaque; on reprend le précipité par un mélange d'alcool et de chloroforme, et l'acide nitrique nitreux permet alors de déceler facilement les pigments biliaires normaux.

La réaction hémaphéique porte donc sur des produits complexes, dont les pigments normaux peuvent faire partie: mais à la réaction colorée de ceux-ci, se superposent les réactions d'autres *pigments modifiés*, l'urobiline et son chromogène, le pigment rouge brun, l'urochrome, l'indol, le skatol (P. Tissier). C'est la nature et le rôle de ces pigments modifiés qu'il nous faut maintenant étudier, de deux d'entre eux surtout : l'urobiline et son chromogène, le pigment rouge brun.

1° **L'urobiline**, isolée et étudiée d'abord par Jaffé (1868-1869), puis par Disqué (1878) surtout au point de vue des relations chimiques qui unissent l'urobiline aux pigments biliaire et sanguin, par Gerhardt, par Quincke, au point de vue médical et pathogénique, n'est vraiment entrée dans le domaine de la séméiotique et de la clinique que depuis les beaux travaux que lui a consacrés Hayem.

Les expériences de Maly ont prouvé que l'urobiline dérive de la bilirubine par hydratation et réduction, celle-ci dérivant elle-même de l'hémoglobine. L'hémoglobine se transformerait successivement dans le foie en hématine, bilirubine, et urobiline. L'urobiline serait toujours le troisième stade de décomposition de l'hémoglobine, l'hématine étant le premier, le second étant soit la bilirubine, soit l'hématoporphyrine, suivant que la transformation s'effectue dans le foie ou dans les autres tissus de l'économie (A. Chassevant [1]).

On peut, par réduction encore, passer de l'urobiline à son chromogène, qui constitue ainsi le dernier échelon de cette série descendante; comme on peut, en sens inverse, remonter par voie d'oxydations successives du chromogène de l'urobiline jusqu'à la bilirubine.

L'urobiline se caractérise par deux réactions principales : l'une chimique,

[1] A. Chassevant. Urobiline et urobilinurie. *Presse méd.*, 1896, p. 305.

la fluorescence de la solution urobilique en présence du chlorure de zinc ammoniacal; l'autre, à la fois plus délicate et plus rapide, relève de l'examen spectroscopique, tel que Hayem l'a formulé. La solution d'urobiline (l'urine le plus souvent) est placée fraîche dans un tube à essai, après filtration si c'est nécessaire; l'examen, fait à la lumière du grand jour avec un spectroscope à main, montre une bande sombre d'absorption, très nette, située à la partie droite du vert entre le vert et le bleu, ou plus exactement entre les raies *b* et F de Frauenhofer.

Le chromogène de l'urobiline ne donne aucune réaction spéciale, mais par l'addition d'eau iodo-iodurée on voit apparaître la bande de l'urobiline.

La bande de l'urobiline doit laisser subsister sur sa droite une partie des rayons bleus; ceux-ci ne sont plus visibles s'il y a, en même temps que l'urobiline, du pigment biliaire normal.

Pour constater, en pareil cas, la présence de l'urobiline dans une urine biliphéique, par exemple, on emploiera le procédé suivant dû à Hayem et basé sur la diffusibilité plus grande de l'urobiline que du pigment biliaire : au-dessus de

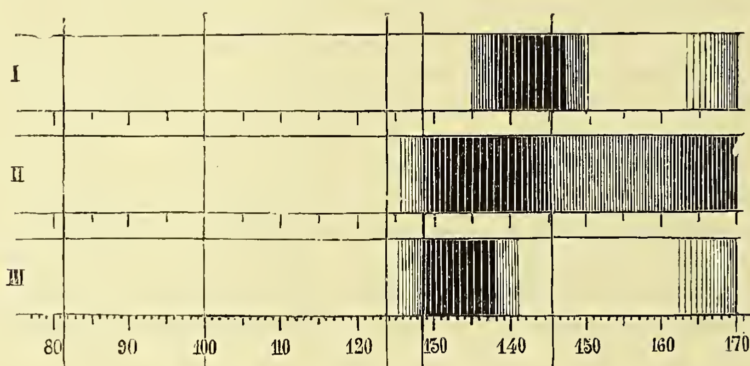


Fig. 2.
I. Spectre de l'urobiline dans l'urine acide. — II. Spectre des pigments biliaires dans l'urine. — III. Spectre de l'urobiline en solution dans l'urine traitée par le chlorure de zinc ammoniacal. (D'après Hayem.)

l'urine, on verse doucement dans le tube à essai une certaine quantité d'eau distillée, en évitant que les deux liquides ne se mélangent; l'urobiline diffuse jusque dans les couches liquides supérieures, et son spectre isolé peut y être constaté.

L'urine normale ne contient pas d'urobiline, mais parfois seulement, des traces de chromogène.

Les urines urobiliques sont en général d'un jaune rougeâtre, un peu orangé, sans que leur aspect puisse donner autre chose que des présomptions (Winter a montré que les solutions pures d'urobiline sont d'un rouge assez franc, avec quelques tons rosés sur les bords, quand on les agite). Elles sont un peu dichroïques, jaunes par transparence, rougeâtres à la lumière réfléchie.

La valeur que l'on doit attribuer à l'urobilinurie en sémiotique a été appréciée très différemment suivant la théorie pathogénique adoptée par les auteurs.

D'après la *théorie pigmentaire*, soutenue par Kiener et Engel, Quincke, et son élève G. Hoppe-Seyler, l'urobiline proviendrait d'une réduction lente, spontanée, du pigment biliaire extravasé dans les tissus. Contre cette théorie, plai-

dent, ainsi que l'a fait remarquer P. Tissier, et l'absence d'urobiline dans la peau des sujets atteints d'ictère même ancien (Hayem), et sa non-apparition possible dans les urines ou le sérum, soit après des ictères très prolongés, soit après des injections sous-cutanées de bilirubine.

L'urobilinurie d'*origine hémolytique*, admise dès 1891 par A. Viglezio, n'est pas douteuse, et serait, d'après cet auteur, directement proportionnelle à l'intensité de destruction des globules rouges; c'est à ce titre qu'elle se montre à la suite d'épanchements sanguins un peu abondants.

L'*origine intestinale*, basée sur l'identité chimique de l'urobiline et de la stercobiline, et admise par Riva, est contestée par Hayem.

Mais la *théorie hépatique de l'urobilinurie*, de Hayem, rend compte du plus grand nombre des faits cliniques. L'urobiline, dit Hayem, est le pigment du foie malade, le produit de l'insuffisance hépatique; il y a un rapport constant entre l'urobilinurie persistante et intense, et les lésions atrophiques ou dégénératives de la cellule hépatique. Et c'est bien dans le foie, et non dans le sérum sanguin, que se fait cette transformation de l'hémoglobine en urobiline, puisque toujours dans les cas de ce genre la bile cystique contient, à l'autopsie, des quantités plus ou moins considérables d'urobiline, à l'exclusion parfois de tout autre pigment (Hayem, P. Tissier).

La filiation des phénomènes est donc la suivante ; cellule hépatique malade, évolution défectueuse du pigment sanguin qui se transforme dans le foie en urobiline, résorption de cette urobiline hépatique et urobilinhémie, enfin urobilinurie éliminatrice.

Encore faut-il tenir compte ici d'autres conditions extrinsèques, et en particulier de l'*imperméabilité rénale*, capable d'empêcher le passage de l'urobiline dans l'urine (1).

La réalité de cette pathogénie nous sera plus loin démontrée, et nous verrons quelle large place tient l'urobilinurie dans les syndromes urologiques des diverses maladies du foie.

L'état de la cellule hépatique n'intervient pas seul du reste dans la production du symptôme; l'abondance des matériaux chromogènes à élaborer dans le foie rend compte des variations en plus ou moins de l'urobilinurie. Celle-ci « est fonction de la lésion hépatique, et l'intensité de l'urobilinurie, fonction de l'activité de la destruction globulaire » (P. Tissier).

2° Le **pigment rouge brun**, entrevu par Méhu, isolé par Winter, est le plus important dans la série encore mal connue de ces pigments modifiés, intermédiaires entre l'urobiline et la bilirubine, et provenant de cette dernière par voie de réduction. Ce pigment rouge brun (*bilirubidine* de P. Tissier) se forme spontanément au contact de l'air, dans les solutions soit d'urobiline, soit de bilirubine, d'après Winter; il donne la même réaction spéciale que le pigment biliaire normal.

L'acide nitrique nitreux donne, dans l'urine à pigments modifiés et notamment à pigment rouge brun, une coloration d'un brun acajou plus ou moins sombre, tandis qu'il ne donne aucune réaction nette dans les urines purement urobiliques.

Nos notions sont, on le voit, encore bien insuffisantes au sujet de ces pigments modifiés, du pigment rouge brun en particulier. Celui-ci serait d'autant plus important à mieux connaître qu'il semble à lui seul, dans certains cas, pouvoir

(1) Achard et Morfaux. *Soc. de biol.*, 28 janvier 1899.

donner lieu à une coloration jaune des téguments. Mais ces *ictères bilirubidiques* sont encore trop mal connus pour pouvoir trouver, dans le cadre général des ictères, la place qui leur reviendra sans doute un jour.

Le rôle tinctorial du pigment rouge brun, de la bilirubidine, est du reste contesté aujourd'hui par Hayem. Il reste admis par d'autres observateurs (1).

C. Nous devons maintenant nous demander quels rapports unissent entre eux ces ictères par pigment biliaire normal et par pigments biliaires modifiés. Sont-ils toujours indépendants, ou peuvent-ils se succéder, se commander l'un l'autre?

1° Le cas le plus simple nous est déjà connu, c'est celui de l'ictère qui, biliphéique dès le début, reste tel jusqu'à la fin, avec ou sans urobilinurie. Il constitue, dans la classification de Hayem, un groupe caractérisé par la présence des pigments biliaires normaux dans l'urine et le sérum, avec ou sans urobiline. C'est le type de l'ictère par rétention avec décoloration des fèces.

2° L'ictère hémaphéique de Gubler, tel que nous l'avons décrit, présente dans le sérum des pigments biliaires assez abondants et des traces d'urobiline; dans l'urine, urobiline associée à des pigments biliaires modifiés. Cliniquement, ictère léger en général, et matières fécales peu caractéristiques. Cette forme, ainsi que la suivante, s'observe souvent au décours des ictères biliphéiques, pour former ce que Gubler et ses élèves appelaient l'*hémaphéisme secondaire*.

3° La troisième catégorie comprend des cas d'ictère léger, assez prononcé quelquefois quand il s'agit d'ictères chroniques; l'urine ne contient que de l'urobiline, mais le sérum contient à la fois et de l'urobiline et des pigments biliaires.

4° Le sérum et l'urine ne contiennent que de l'urobiline; il n'y a pas d'ictère, sauf traces persistantes d'un ictère biliphéique ou hémaphéique antécédent.

Cette répartition des ictères en quatre groupes, établie par Hayem et adoptée par P. Tissier, nous rend bien compte de la multiplicité possible des étapes parcourues par un même ictère, et nous verrons combien il est fréquent de voir se succéder les phases biliphéiques, hémaphéiques et urobiliques. Retenons dès maintenant que la valeur d'un ictère donné ne peut être convenablement appréciée que par l'examen méthodique et comparatif de l'urine et du sérum.

Le tableau suivant résume et combine les classifications très analogues propo-

PEAU.	SÉRUM.	URINES.	FÈCES.
1° Léger subictère.	Pas de pigment biliaire.	Pas de pigment biliaire. Peu ou pas d'urobiline.	Coloration normale.
2° Subictère. . .	Pigment biliaire, urobiline.	Pas de pigment biliaire, urobiline.	Coloration normale.
3° Ictère. . . .	Pigment biliaire, urobiline.	Pigment biliaire, urobiline.	Légèrement décolorées.
4° Ictère foncé. .	Pigment biliaire, avec ou sans urobiline. . .	Pigment biliaire, avec ou sans urobiline . .	Décolorées.

sées par Hayem et Tissier, et, plus récemment, par Quincke (2); certains de ces ictères, avec pigments biliaires normaux ou modifiés présents dans le sérum

(1) A. Gilbert et J. Castaigne. *Presse méd.*, 1899, p. 152, et *Soc. de biol.*, 29 avril 1899.
(2) H. Quincke et G. Hoppe-Seyler. *Die krankheiten der Leber.* Vienne, 1899, p. 76.

et absents dans les urines, ont été décrits de nouveau sous le nom d'*ictères acholuriques*. Nous aurons à revenir sur cette question.

Il n'y a pas, en réalité, d'ictère urobilique ; il y a seulement des cas d'ictère avec urobilinurie, ce qui est bien différent. A l'hypothèse de l'ictère urobilique, on peut, avec Hayem, P. Tissier, Stadelmann, opposer des objections décisives.

Le pouvoir tinctorial de l'urobiline est, d'abord, des plus faibles ; les expériences de Kiener et Engel ont montré son inaptitude à colorer des tissus, qui sont toujours fortement teintés dans l'ictère biliphéique. La diffusibilité très grande de l'urobiline, la rapidité de son élimination rénale, achèvent d'empêcher son action tinctoriale sur les tissus.

De plus, il peut y avoir une urobilinurie abondante et prolongée sans qu'il se produise le moindre ictère ; et, en revanche, quand il y a ictère avec des urines simplement urobiliques, nous avons vu que le sérum ne contenait pas seulement de l'urobiline, mais aussi des pigments biliaires normaux ou modifiés.

L'urobiline n'est donc pas apte à produire l'ictère ; seuls sont ictérigènes la bilirubine et les pigments modifiés, notamment parmi ceux-ci le pigment rouge brun.

Savoir duquel de ces éléments tinctoriaux relève un cas d'ictère est de première importance pour le pronostic, si l'on admet avec Hayem que l'ictère biliphéique est l'ictère des malades dont la cellule hépatique est demeurée saine, et l'ictère hémaphéique celui des malades dont le foie est altéré.

D. Le rôle prépondérant que toutes les recherches modernes attribuent à la cellule hépatique dans la pathogénie de l'ictère nous montre combien est devenue insoutenable la théorie de l'ictère par suppression des fonctions hépatiques (Andral). Elle est ruinée par la preuve expérimentale, tant de fois donnée depuis, que pigment et acides biliaires sont des produits directs de l'activité hépatique, et ne préexistent nullement dans le sang. L'ictère est, avant tout, un symptôme *hépatogène*.

E. Mais peut-il être, dans d'autres cas, d'origine hématique, sans rapport avec une résorption intra-hépatique de produits pigmentaires ? Existe-t-il, en un mot, des *ictères hématogènes* ou mieux *hématolytiques* ? C'est là une question qui a soulevé d'interminables controverses ; l'accord semble, aujourd'hui, à peu près fait, et pour la plupart des auteurs récents la réponse doit être négative.

Ici interviennent cependant de nombreuses expériences qu'il faut savoir interpréter.

Que chez le chien on injecte du sang défibriné sous la peau (Poncet, Hayem), ou une solution d'hémoglobine dans l'intestin ou dans une grande séreuse (Naunyn), et l'on verra apparaître du pigment biliaire dans le sérum et l'urine. Mais, en même temps, la bile est modifiée, elle devient épaisse et filante, foncée, et contient un excès notable de matière colorante.

Même résultat pour les injections intra-veineuses d'hémoglobine (Stadelmann) ; la quantité de bile sécrétée ne change pas, mais ce liquide peut contenir jusqu'au double de son taux pigmentaire, les acides biliaires ne changeant pas.

Il en va de même pour les injections intra-veineuses de bilirubine (Tarchanoff, Vossius) ; ici encore le foie concentre et excrète l'excès de pigment circulant,

et l'ictère aussi bien que l'apparition de la matière colorante dans les urines n'ont lieu que si les limites de l'activité biligénique normale du foie sont dépassées.

On est arrivé également, par une autre voie, à des conclusions identiques. On a provoqué une hémoglobinhémie expérimentale par divers procédés, tels que injections d'eau dans les veines des chiens (Hayem), inhalations d'hydrogène arsénié (Naunyn, Stadelmann), ingestion de la morille rouge (Ponfick). Dans tous ces cas, même processus, hémoglobinhémie, hémoglobinurie, ictère proportionné au degré de la destruction globulaire, bile épaissie et foncée, par hypercholie pigmentaire. De même encore, pour les ictères par vastes brûlures des téguments, par empoisonnements par le naphtol, l'aniline, etc.

La clinique donne, elle aussi, la preuve des connexions étroites qui unissent l'hémoglobinhémie et l'ictère. Ponfick a montré que souvent l'accès hémoglobinhémique pouvait se juger par une congestion spléno-hépatique, avec ou sans ictère; l'hypercholie pigmentaire sert comme soupape de sûreté et peut prévenir l'hémoglobinurie.

Mais les deux démonstrations les plus typiques sont fournies par les deux poisons ictérigènes par excellence, la toluylène-diamine et le phosphore.

Les expériences de Schmiedeberg, d'Afanassiew, de Stadelmann, ont tracé l'histoire complète de l'empoisonnement par la toluylène-diamine. Voici, d'après Stadelmann, quels en sont, chez le chien, les résultats :

Au point de vue anatomique, dissolution des hématies, anémie des animaux mis en expérience, dégénérescence graisseuse du foie, avec production de concrétions cylindriques et ramifiées, mais sans inflammation du tissu conjonctif; lésions de néphrite parenchymateuse aiguë.

L'étude des fonctions hépatiques, faite sur des chiens à fistule biliaire, permet de distinguer dans le processus biligénique plusieurs périodes.

Dans une première phase (commençant environ deux heures après l'injection toxique sous-cutanée, et durant une douzaine d'heures), hypersécrétion de la bile et surtout de son pigment.

La seconde phase commence vers la 14e heure, et dure de 60 à 70 heures, la bile est très peu abondante, trouble, claire et comme muqueuse, à peine reconnaissable.

L'ictère, qui ne manque jamais chez le chien, commence déjà pendant le premier stade, atteint son maximum pendant le second, et commence à décroître au déclin de celui-ci.

Les acides biliaires passent dans l'urine, mais sans que leur courbe d'élimination soit parallèle à celle du pigment. Ils se montrent dans l'urine de 22 à 48 heures après l'empoisonnement, atteignent leur maximum 24 heures après leur apparition, puis décroissent et disparaissent. L'ictère se montre donc déjà 15 à 20 heures après l'injection toxique, alors que ce n'est qu'un peu plus tard que les acides biliaires passent dans les urines.

Comme conclusion de sa longue série d'expériences, Stadelmann déclare enfin que « l'ictère par toluylène-diamine est hépatogène, est un ictère par résorption », formule qui a le tort de ne pas tenir compte du phénomène initial, l'*hématolyse*.

Dans l'intoxication phosphorée aiguë, d'après le même auteur, le début du processus est le même : hypersécrétion biliaire, et hypercholie pigmentaire. Mais ensuite les différences entre les deux empoisonnements s'accusent. Avec

la toluylène-diamine commence immédiatement le second stade, de bile trouble, claire, muqueuse; avec le phosphore, on observe un intervalle de 2 à 3 fois 24 heures, où la bile est redevenue normale; puis, à mesure qu'elle devient plus trouble et plus muqueuse, l'ictère se développe lentement. L'explication en est probablement dans ce fait, que ce n'est pas le phosphore lui-même qui modifie ainsi la bile et détruit la cellule hépatique, mais bien un de ses produits de combinaison qui prend naissance dans le tractus intestinal.

La clinique nous montre même évolution : la première période de réaction toxique est suivie d'une accalmie de 3 à 4 jours, puis simultanément se montrent et l'ictère et la tuméfaction douloureuse du foie.

Il est à noter que, dans toute cette série d'expériences, on reproduit bien plus facilement le passage dans l'urine des pigments biliaires normaux ou modifiés que de l'urobiline. C'est que, suivant la remarque de Hayem, les animaux ont le foie sain, indemne de toute tare antérieure, tandis que, chez l'homme, la fréquence de l'alcoolisme, ou de maladies préalables, explique la moindre résistance de la cellule hépatique.

Pour terminer l'étude expérimentale des ictères, une question reste à se poser : cette transformation des produits chromogènes, provenant de la destruction des hématies, en pigments biliaires, où se fait-elle, dans le sang circulant lui-même, ou dans le foie?

La clinique nous avait déjà appris que, au cours de l'ictère grave, l'ictère peut disparaître, la maladie continuant son évolution fatale, quand la destruction hépatique est complète (Jaccoud).

Les expériences de Stern, de Minkowski et Naunyn, donnent des résultats concordants. On produit chez le canard, par inhalations d'hydrogène arsénié, une déglobulisation massive, et l'on supprime physiologiquement le foie, par la ligature du cholédoque et de tous les vaisseaux hépatiques; très rapidement le pigment biliaire disparaît du sérum et de l'urine. L'hémoglobine ne peut donc se transformer en bilirubine que par l'intervention de la cellule hépatique.

Ces ictères toxiques, hématogènes en apparence, sont donc hépatogènes en réalité, et l'on peut dire que *l'ictère est fonction morbide de la cellule hépatique, comme la biligénie en est fonction normale.* Ici encore, suivant la loi de Cl. Bernard, la maladie n'est que l'état physiologique perverti et dévié.

Nous arrivons donc à cette conclusion générale, que l'ictère n'est que la traduction symptomatique de la résorption intra-hépatique du pigment biliaire normal ou modifié.

Cette résorption elle-même dépend de l'inversion du courant sécrétoire biliaire; la pression devenant plus élevée dans les voies biliaires que dans les lymphatiques, c'est par ceux-ci que s'évacuent les pigments sécrétés, pénétrant ainsi en plein torrent circulatoire, en même temps que les veines sus-hépatiques servent aussi à leur diffusion.

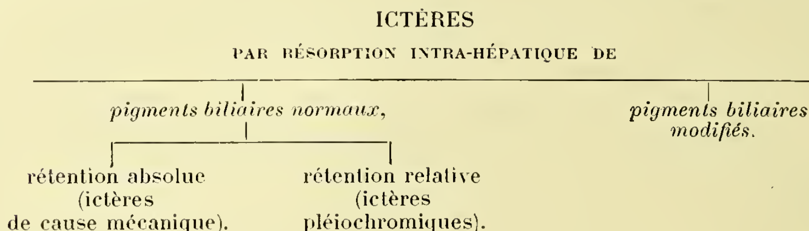
Les deux moments physiologiques de l'ictère sont donc bien définis : rétention et résorption dans le foie, d'où la *cholémie.* Nous verrons plus loin que celle-ci peut rester isolée, ou entraîner, comme conséquences cliniques, la *cholurie* et l'*imprégnation pigmentaire des téguments*, conjuguées ou dissociées, suivant les cas.

Pour tous les cas où existe un obstacle mécanique évident, la rétention biliaire est manifeste. Mais pour l'expliquer, au cours de ces ictères toxiques

expérimentaux, comme au cours de plusieurs variétés appartenant à la clinique humaine, il faut se rappeler cette apparence si spéciale de la bile notée au laboratoire par Stadelmann. Cette bile épaisse et surchargée de pigments ne trouve par le cholédoque qu'un écoulement insuffisant; elle stagne, provoque une hypertension dans le tractus biliaire, se résorbe enfin. Le parallélisme, noté dans les expériences, entre les modifications de la bile et l'apparition de l'ictère, prouve le bien fondé de cette théorie.

Ce qui importe ici, ce n'est donc pas tant la *quantité* que la *qualité* de la bile sécrétée, et à la notion de l'*ictère polycholique* doit être substituée celle de l'ictère par *hypercholie pigmentaire*. On peut, avec Stadelmann, adopter pour cette catégorie de faits le nom d'*ictères pléiochromiques*.

On peut résumer ainsi l'ensemble des notions précédentes :



CHAPITRE VII

DES ANGIOCHOLITES ET DES CHOLÉCYSTITES

Pour bien comprendre comment naissent et évoluent les angiocholites, ou inflammations des voies biliaires, il ne faut jamais perdre de vue que la glande biliaire peut être réduite, schématiquement, à une cellule hépatique reliée au tube intestinal par un canal excréteur. Celui-ci, ou tractus biliaire, est à une de ses extrémités en continuité anatomique et physiologique directe avec la cellule hépatique, dont il constitue l'une des voies de décharge; il s'abouche, par son autre terminaison, dans le milieu intestinal, et en partage ainsi, dans une certaine mesure, les vicissitudes pathologiques.

Toute l'histoire des angiocholites est comprise entre ces deux pôles, hépatique et intestinal, et nous pouvons, *a priori*, prévoir une double origine possible, une double orientation du processus pathogénique.

Par la cellule hépatique, ce sont surtout des actions toxiques qui entreront en jeu, et la lésion évoluera *de haut en bas*, pour ainsi dire, au niveau d'abord des capillaires biliaires terminaux. A ce groupe des *angiocholites terminales descendantes*, *d'ordre toxique*, n'appartiennent encore que peu de faits bien connus; la pathologie expérimentale nous en offre un bel exemple dans l'intoxication phosphorée aiguë; l'histologie pathologique nous permettra d'en suspecter l'existence dans nombre de faits que nous aurons à examiner, au cours des cirrhoses, des hépatites aiguës ou subaiguës, etc. Pour le moment,

nous laisserons de côté toutes ces angiocholites que le microscope seul permet de constater.

Par la voie intestinale, au contraire, tout est différent : mode de début des angiocholites, pathogénie, évolution; il s'agit alors d'*angiocholites tronculaires*, *ascendantes*, *d'ordre infectieux*; des travaux récents([1]) ont éclairé bien des points de leur histoire, et nous montrent l'extension très grande et l'importance capitale en pathologie hépatique de ce processus des *infections biliaires*; c'est lui que nous allons étudier dans ce chapitre.

L'angiocholite des troncs extra-hépatiques, ou des canaux interlobulaires, peut se présenter à l'état d'inflammation catarrhale ou suppurée.

Dans le simple catarrhe des voies biliaires, les canaux enflammés sont dilatés; leur muqueuse est épaissie, d'un rouge vif, tapissée par une couche d'un mucus louche et visqueux, qui peut même faire bouchon, et obturer ainsi, nous le verrons, l'extrémité ampullaire du canal de Vater. L'examen histologique montre que cet exsudat est formé de mucine, de leucocytes et de cellules desquamées provenant de l'épithélium cylindrique de revêtement.

L'angiocholite suppurée peut se présenter sous forme de types anatomiques très différents.

a) *Abcès miliaires disséminés*, formant dans tout le parenchyme du foie un nombre infini de petits abcès blanchâtres, gros comme des grains de mil ou de chènevis, et séparés par du tissu sain. Cruveilhier([2]) a admirablement décrit et figuré cette lésion, et en avait déjà soupçonné le siège dans les radicules biliaires.

Histologiquement, le pus peut être collecté dans la cavité même du canal biliaire dilaté (Joffroy), et toujours, en pareil cas, on trouve dans le foyer des cellules épithéliales cylindriques; ou bien il se forme par un mécanisme différent, à la périphérie, des conduits biliaires dont le diamètre varie de 20 à 40 μ (Charcot et Gombault). Ces *abcès péri-angiocholitiques* sont directement en contact avec le territoire hépatique voisin, aux dépens duquel ils peuvent s'étendre, devenant ainsi le point de départ de véritables abcès du foie.

b) Que la paroi du canal biliaire enflammé soit détruite, soit de dedans en dehors, soit en sens inverse, et il se formera sur son trajet un abcès dont le contenu sera directement teinté par la bile, un *abcès biliaire*. Les petites cavités ainsi formées, grosses comme des pois ou même des noisettes, renferment un muco-pus jaunâtre, contenant des leucocytes granuleux, de l'épithélium cylindrique, des masses amorphes de pigment jaune d'or; leur paroi est embryonnaire, ou même, dans les cas à marche lente, fibro-vasculaire et analogue à une véritable membrane pyogénique.

Quand, en même temps que l'angiocholite, il y a rétention biliaire, le parenchyme hépatique est d'un vert plus ou moins foncé, le contenu des petits abcès présente la même coloration, et peut simuler des foyers d'apoplexie biliaire; l'examen histologique seul montre la nature inflammatoire de la lésion.

Quand l'angiocholite suppurée reconnaît sa cause la plus fréquente, la

([1]) On trouvera, dans la Thèse de E. Dupré (*Les infections biliaires*, Paris, 1891), et dans une Revue générale du même auteur (*Gaz. des hôp.*, 22 août 1891), l'exposé d'importantes recherches personnelles, et la bibliographie très complète de la question. — Nous ferons à ces travaux de nombreux emprunts.

([2]) Cruveilhier. *Atl. d'anat. pathol.*, 12ᵉ livr., p. 6.

lithiase biliaire, on trouve mélangé au muco-pus du sable biliaire, de petits calculs ramifiés, ou même des calculs enchatonnés ou libres dans la cavité de l'abcès.

c) Ces abcès biliaires peuvent être *solitaires*, semés à grande distance le long des conduits enflammés, ou au contraire *agminés*, formant par leur confluence de vastes foyers qui, à cause de leur configuration spéciale, ont pu dans certains cas mériter le nom d'*abcès aréolaires du foie*.

d) Les abcès angiocholitiques ou péri-angiocholitiques peuvent se compliquer de lésions secondaires; les unes sont locales, par simple extension du processus pyogénique, telles la pyléphlébite suppurée, la péritonite enkystée sous-hépatique; les autres se produisent à distance, et sont le résultat d'une septicémie d'origine biliaire.

De ces lésions à distance, la plus importante est l'endocardite végétante ulcéreuse, observée en 1872 par Jaccoud(¹), bien étudiée en 1886 par Netter et Martha, plus récemment par Aubert(²), par Sallès et Barjon(³). C'est sur la mitrale, le plus souvent, ou sur les sigmoïdes aortiques que s'insèrent les végétations pédiculées; exceptionnellement sur la tricuspide (1 cas de Rondot). L'examen bactériologique, sur lequel nous aurons à revenir, permet de constater la présence des mêmes microbes, et dans les canaux biliaires enflammés, et dans les végétations endocardiaques. La préexistence des troubles hépatiques, par ictère lithiasique le plus souvent, permet d'établir ainsi la filiation des phénomènes : infection des voies biliaires, septicémie secondaire, et greffe des microbes pathogènes sur des valvules cardiaques parfois modifiées déjà par des lésions antérieures.

Cette endocardite végétante *secondaire* peut elle-même devenir le point de départ de lésions *tertiaires*, par dissémination viscérale ou périphérique d'embolies infectieuses.

Il s'agit là d'une complication des plus graves, toujours mortelle dans les cas actuellement connus, et rapidement du 15ᵉ au 18ᵉ jour, par exception le 47ᵉ jour dans le cas de Netter et Martha.

La bactériologie des angiocholites nous est connue par une série de travaux récents que l'on trouvera réunis dans les thèses de Dominici(⁴) et de Mignot(⁵). C'est une question encore neuve, toute française, et qui revendique chaque jour une plus large place en pathologie hépatique.

Normalement, la bile cystique ne contient pas de germes, et les voies biliaires sont également aseptiques, sauf au niveau de la dernière portion du cholédoque, où Duclaux, Netter, ont signalé la présence normale du *bacterium coli commune*, et du staphylocoque doré.

Mais le milieu duodénal, où se déverse la bile, est l'habitat normal de nombreux germes; Gessner, E. Dupré y ont observé le colibacille, les staphylocoques, le streptocoque; à l'état pathologique, d'autres espèces encore peuvent s'y rencontrer, entres autres le pneumocoque, le bacille typhique, etc.

Eh bien, la frontière qui sépare la zone canaliculaire aseptique de la zone

(1) JACCOUD. *Clin. méd. de Lariboisière.*
(2) P. AUBERT. *De l'endocardite ulcéreuse végétante dans les infections biliaires.* Thèse de Paris, 1891.
(3) J. SALLÈS et F. BARJON. *Prov. méd.*, 16 mai 1896.
(4) DOMINICI. *Des angiocholites et cholécystites suppurées.* Thèse de Paris, 1894.
(5) R. MIGNOT. *Recherches expérimentales et anatomiques sur les cholécystites.* Thèse de Paris, 1896.

intestinale infectée peut, dans bien des circonstances, être franchie par les microbes; l'infection biliaire ascendante se produit, avec ses réactions inflammatoires et pyogéniques.

La bile elle-même devient un milieu de culture; les expériences de Hanot et Létienne[1] ont montré qu'elle n'était nullement bactéricide, et pouvait prêter au facile développement du *colibacille*, du *staphylococcus aureus*.

Dès lors, l'angiocholite infectieuse est créée, suppurée ou non, telle que nous la montrent les autopsies humaines, telle que l'expérimentation peut aussi la reproduire.

Charrin et Roger[2] isolent, dans le pus d'une angiocholite suppurée humaine, le *colibacille*; ils en inoculent les cultures dans les voies biliaires du lapin (par la laparotomie, l'ouverture du duodénum, et l'injection directe dans l'orifice du cholédoque).

Si l'on emploie les premières cultures, très virulentes, l'animal meurt en 2 ou 3 jours, et l'on trouve un foie très congestionné, avec péri-angiocholite, petits abcès intra-lobulaires, et nécrose des cellules hépatiques ambiantes. Avec les cultures atténuées par des ensemencements successifs, la mort ne survient que vers le 8e jour, avec cholécystite et angiocholite suppurée, péri-angiocholite, abcès biliaires typiques.

Le bacille d'Escherich peut donc être nettement pyogène pour les voies biliaires; les cas observés par Gilbert et Girode, par E. Dupré, par Veillon et Jayle, achèvent d'en donner la démonstration.

Mais il peut aussi ne pas provoquer la formation de pus, s'il est peu abondant, ou de faible virulence; Gilbert et Girode l'ont trouvé dans la vésicule biliaire, dilatée mais non suppurée, d'une lithiasique opérée par Terrier.

Voilà un fait capital, puisqu'il nous montre la possibilité d'un *microbisme latent* des voies biliaires. Vienne une circonstance nocive quelconque et l'infection latente se démasquera, la maladie semblera naître tout à coup, alors qu'elle existait déjà en puissance sinon en acte.

Par sa grande mobilité, sa tolérance biologique, sa longévité, le *colibacille* joue dans les infections biliaires un rôle prépondérant, analogue, comme l'a dit E. Dupré, à celui qu'il joue dans l'infection des voies urinaires.

Mais bien d'autres espèces bactériennes ont déjà pu être constatées dans les voies biliaires infectées. Les unes caractérisées et classées, telles que le staphylocoque doré (Netter et Marta, E. Dupré, Girode, Frænkel, Naunyn, Lamy); le staphylocoque blanc (E. Dupré); le streptocoque (E. Dupré, Malvoz, Claisse); le pneumocoque, associé au staphylocoque blanc (Gilbert et Girode[3]); le bacille typhique (Gilbert et Girode, E. Dupré). — D'autres sont encore mal définies, bacilles encapsulés ou non; diplobacilles, diplocoques, bacilles saprogènes liquéfiants (E. Dupré).

Ces divers micro-organismes[4] peuvent se trouver isolés, à l'état de culture pure dans la bile infectée, ou plusieurs espèces peuvent s'y développer simultanément (infection polybactérienne de E. Dupré).

(1) Hanot et Létienne. *Congrès de la tuberc.*, 1891. — Létienne. *De la bile à l'état pathologique.* Thèse de Paris, décembre 1891.

(2) Charrin et Roger. *Soc. biol.*, 21 février 1891.

(3) A. Gilbert et J. Girode. *Soc. biol.*, 21 mars 1891.

(4) D'après G. Bastianelli, les microbes pyogènes purs se trouveraient surtout dans les angiocholites chroniques à marche lente, et le *B. coli commune* dans les angiocholites et cholécystites suraiguës (*Bull. della R. Ac. med. di Roma*, 17e année, fascic. 6).

Mais ces infections si polymorphes des voies biliaires sont-elles toujours d'origine intestinale? ou doit-on admettre que des bactéries pathogènes peuvent de la circulation sanguine passer dans la bile? Les expériences de Corrado[1] ne sont pas favorables à cette dernière hypothèse : pour le pneumocoque, résultats négatifs chez des souris et des lapins inoculés, aussi bien que dans deux cas de pneumonie humaine; même absence d'infection biliaire pour le charbon, la morve; le bacille encapsulé de Friedländer, le bacille de la peste bovine, ne se retrouvent dans la bile qu'au bout de 20 ou 24 heures, alors que la propagation par voie intestinale a eu le temps de se faire.

Reste à se demander pourquoi et comment l'état aseptique normal des voies biliaires fait place à l'infection par ces divers agents pathogènes. Ici deux groupes de faits doivent être distingués.

Dans certains cas, les voies biliaires restées perméables et saines trouvent dans leur déversoir intestinal des microbes adventices, en pleine évolution virulente, et leur résistent d'autant moins bien que le foie lui-même peut déjà avoir subi l'action nocive de ces mêmes germes ou de leurs toxines; une angiocholite, ou une cholécystite trahit l'immigration biliaire infectieuse; la fièvre typhoïde, la pneumonie avec ictère, nous offrent des exemples typiques de ce genre.

Mais bien plus souvent, les voies biliaires ne sont infectées que parce qu'elles étaient déjà malades, et la condition préalable de l'infection, c'est la *rétention biliaire*. Rappelons-nous le rôle immense que joue la rétention dans les infections urinaires : une vessie qui se vide bien et complètement résiste à l'infection, même expérimentale (Lépine); sitôt qu'elle est en état d'insuffisance évacuatrice, le moindre cathétérisme l'infecte.

Expérimentalement, sur le cobaye, Mignot a montré que, comme chez l'homme, il n'existe pas, si le canal cystique est libre, de cholécystite pure; il y a toujours angio-cholécystite. Quand, au contraire, le canal cystique est oblitéré, on peut, suivant le degré de l'infection, reproduire toutes les modalités de la cholécystite, formes scléro-atrophiques, hydropisiques, suppuratives ou même perforantes.

Il en va de même en clinique; tout obstacle à la libre canalisation crée pour l'infection une véritable opportunité morbide. C'est à ce titre qu'interviennent les obstructions biliaires de tout genre, soit que l'obstacle soit *extrinsèque* (tumeurs du duodénum, de la tête du pancréas, du hile du foie), ou *pariétal* (cancer des voies biliaires), ou *cavitaire* (calculs, lombrics[2], etc.). A raison de sa très grande fréquence, la lithiase biliaire mérite ici la première place, et l'angiocholite calculeuse est de beaucoup la plus commune des angiocholites infectieuses; la plus grave aussi, puisqu'elle transforme en une maladie des plus dangereuses une lésion hépatique relativement bénigne.

Dans tous ces états morbides, l'apparition de l'angiocholite marque une échéance redoutable, transforme le tableau clinique, comme nous allons

[1] B. Corrado. *Atti della R. Acad. med. di Roma*, vol. V, série II.

[2] E. Dupré a fait très justement remarquer que, en raison de leur origine intestinale, les helminthes qui envahissent les voies biliaires sont essentiellement *bactérifères* et aptes à provoquer l'angiocholite suppurée. Quand ils sont aseptiques (comme les hydatides du foie non infectées), ils dilatent les voies biliaires, empêchent le libre écoulement de la bile, mais ne font que préparer les voies à l'infection consécutive.

le voir. Il faut donc toujours la craindre, et la prévenir autant que possible.

Le tableau ci-dessous résume la pathogénie des angiocholites infectieuses, abstraction faite de la série des ictères infectieux, que nous verrons relever de l'hépatite au moins autant que de l'angiocholite :

ANGIOCHOLITES INFECTIEUSES AIGUËS.	1° *sans rétention biliaire préalable*		infection intestinale adventice (bacille typhique, pneumocoque).
	2° *avec rétention biliaire préalable* (1), *par obstacle*	*cavitaire* *pariétal* *extrinsèque*	infection par le parasites noi maux de l'i testin.

La **symptomatologie** des angiocholites aiguës ne repose que sur un pe nombre de signes, mais ceux-ci de grande valeur.

Il n'y a que peu de fond à faire sur l'exploration directe du foie ; ses mod cations de volume, de consistance, relèvent bien plus de son état antérieur de la complication angiocholitique. Habituellement cependant, on const une sensibilité profonde du foie, un ictère en général léger, une intumesce souvent rapide de la rate.

L'ictère peut faire défaut, et l'on a qualifié les faits de ce genre d'*angic lites anictériques* (A. Gilbert).

L'urologie des angiocholites est encore mal connue, et correspond vrai blablement plutôt aux lésions de la glande elle-même qu'à celles de ses ca excréteurs.

Restent deux ordres de symptômes; les uns, fondamentaux et constants l'expression d'une septicémie aiguë ou subaiguë spéciale; les autres, adver relèvent d'autres lésions organiques subordonnées elles-mêmes à la septic angiocholitique.

1° Le symptôme capital de l'angiocholite, celui sans lequel le diagnostic n'e presque pas possible, c'est la *fièvre*, et cette fièvre revêt des allures cliniques si spéciales qu'on l'a individualisée sous le nom de *fièvre intermittente hépa tique*. Elle mériterait plus justement le nom de *fièvre intermittente biliosepticque*, qui en indiquerait à la fois le caractère clinique le plus frappant, et l'origine habituelle.

Les descriptions classiques de Monneret, de Charcot (2) permettent de distinguer plusieurs types du syndrome.

Sous sa forme la plus complète, la plus solennelle, la fièvre intermittente bilioseptique reproduit tout le tableau d'un grand accès de fièvre paludéenne. Même début par un frisson violent et prolongé, avec prostration, cyanose, concentration et fréquence du pouls, fièvre qui rapidement dépasse 39 degrés, et peut atteindre jusqu'à 41 degrés, puis, après une période plus ou moins pro-

(1) Rappelons que, dès 1876, Charcot et Gombault, dans leurs expériences classiques de ligature du cholédoque, avaient vu se produire des angiocholites avec abcès biliaires, et avaient noté la présence de micro-organismes dans le contenu des canaux enflammés. L'asepsie opératoire ne pouvant être parfaite à cette époque, les deux conditions pathogéniques des angiocholites infectieuses étaient ainsi réalisées : rétention biliaire et infection.

(2) J.-M. Charcot. *Leçons sur les mal. du foie et des voies biliaires*, 1877, p. 178.

longée de chaleur sèche, arrive un stade sudoral assez prononcé souvent pour que les linges du malade soient tout trempés. En même temps, la défervescence se produit, l'accès prend fin après une durée totale très variable pouvant osciller entre 4 et 12 heures.

La similitude cependant avec l'accès paludéen n'est pas complète. Le début des accès est le plus souvent vespéral (Monneret); l'intermittence qui les sépare est irrégulière, à jours intercalaires plus ou moins nombreux, si bien que la fièvre peut prendre le type quotidien, tierce, quarte, revenir sans périodicité fixe, ou deux fois dans la même journée, ou même à longs intervalles de 7 et 8 jours. Enfin, symptôme capital, la quinine ne coupe pas la fièvre intermittente biliospetique. L'examen du sang, dans les cas douteux, donnerait par l'absence des hématozoaires de Laveran de précieuses indications.

L'enquête hématologique peut encore donner, par la numération des leucocytes, un caractère différentiel très important : dans les accès paludéens, le nombre des globules blancs reste normal, ou même abaissé; dans les accès biliospetiques une poussée d'hyperleucocytose accompagne chaque paroxysme fébrile; dans un cas de F. Pick [1], par exemple, on compte en cinq mois 46 grands accès fébriles, durant chacun de 6 à 12 heures, et les jours d'accès existait une leucocytose pouvant aller jusqu'à 18000 et même 34000 globules blancs; le chiffre des leucocytes restait normal pendant les périodes intercalaires et au début des accès.

Quand les accès fébriles sont liés, comme c'est le cas le plus fréquent, à l'angiocholite calculeuse, ils peuvent coïncider avec les crises de colique hépatique, ou au contraire alterner avec elles.

Ainsi constituée par ces alternances irrégulières d'apyrexie et d'accès, la fièvre intermittente biliospetique peut durer des semaines et des mois, jusqu'à ce qu'elle aboutisse soit à des accidents d'insuffisance hépatique aiguë, soit, plus rarement, à la guérison, et quelquefois alors après expulsion de calculs biliaires.

Il est un caractère des accès fébriles auquel on a attribué une grande valeur, surtout depuis une observation classique de Regnard (*Soc. de Biol.*, 22 nov. 1875); il est tiré des rapports de la fièvre avec l'excrétion de l'urée. Dans ce cas d'angiocholite calculeuse, au cours de 31 accès intermittents on vit le taux de l'urée s'abaisser au moment des paroxysmes fébriles; de 14 à 16 grammes, chiffre moyen des jours apyrétiques, l'urée tombait à 4 ou 5 grammes les jours d'accès. Ce serait là, d'après Charcot, un simple effet de l'insuffisance uréogénique du foie altéré. De même, dans un cas de F. Pick, les courbes du volume des urines, de l'urée, de l'ammoniaque, de l'azote total, confirmaient pleinement la loi de Regnard.

Mais les faits observés n'ont pas toujours reproduit cette netteté presque schématique. Déjà, Brouardel avait cité un fait presque contradictoire; Lecorché et Talamon [2] relatent deux cas de fièvre calculeuse, et un cas d'angiocholite syphilitique, également en désaccord avec l'observation de Regnard. Le rapport de l'hypoazoturie avec l'accès fébrile n'a donc rien de constant, il est même l'exception, mais n'en conserve pas moins une réelle valeur dans les cas où l'on peut le constater avec évidence.

(1) F. Pick. *Wiener Klin. Woch.*, 5 décembre 1900.
(2) Lecorché et Talamon. *Études médic.*, 1881, p. 380.

Voilà la grande forme, pourrait-on dire, de la fièvre bilioseptique, mais non la seule.

La fièvre, au lieu d'être franchement intermittente, peut être rémittente, la température s'abaissant chaque matin sans cependant retomber jusqu'à la normale. La marche du processus est, du reste, lente et parfois presque chronique, si bien que cette *fièvre rémittente bilioseptique* ne constitue, en somme, qu'une variante du type intermittent. Elle en conserve toute la gravité; elle a même valeur, et veut dire, dans la grande majorité des cas, angiocholite suppurée.

Il en va tout autrement dans les cas que Charcot a distingués sous le nom de *fièvre hépatalgique*. Ici, la fièvre est éphémère, et procède par accès solitaires ou peu nombreux, qui accompagnent le plus souvent la migration d'un calcul. Au début ou au cours de la colique hépatique, éclate le syndrome de l'accès fébrile aigu, violent, pouvant aller jusqu'à 41 degrés; puis une fois l'accès terminé, la crise douloureuse tombe également, et tout rentre dans l'ordre, jusqu'à l'échéance indéterminée d'une nouvelle colique hépatique. Chez certains sujets, chaque crise entraîne ainsi avec elle un accès fébrile; mais cette association, même pour un malade donné, n'a rien de constant; certaines coliques hépatiques peuvent être très fébrigènes, d'autres médiocrement, d'autres point du tout.

Cette réaction fébrile peut être encore plus atténuée, et à peine quelques frissonnements, un peu de chaleur et de malaise, quelques sueurs, viennent-ils dénoncer un accès dont le thermomètre montre le peu d'intensité (38°,5 à 39°).

Sous sa forme éphémère, ou sous sa forme atténuée, l'accès fébrile peut être la seule expression symptomatique de la migration calculeuse, surtout chez le vieillard (Mossé), et constituer ainsi une forme fruste, et purement fébrile, de la colique hépatique.

Il ne faudrait pas toujours conclure du degré de la réaction fébrile à la nature des lésions, à l'existence d'une angiocholite suppurée. Celle-ci fait défaut dans les cas d'accès éphémères; elle peut exister, par contre, la température restant normale, mais c'est qu'il s'agit alors de sujets débilités par l'âge ou la misère physiologique, et les raisons de l'apyrexie, dit E. Dupré, ne doivent être cherchées ni dans la nature des bactéries, ni dans l'insuffisance hépatique, mais bien dans l'état général des malades. Il n'en reste pas moins cliniquement vrai que la fièvre bilioseptique à type intermittent ou rémittent constitue le grand signe, l'indice presque pathognomonique des suppurations biliaires.

La *pathogénie* de ces accidents fébriles avait déjà été prévue et exposée par Charcot : la fièvre intermittente hépatique « tiendrait à la présence dans les voies biliaires dilatées et enflammées d'un principe septique, d'un poison morbide pyrétogène, résultant d'une altération du liquide biliaire. La fièvre hépatalgique, comme celle de l'angiocholite, résulterait de l'introduction dans le sang de l'agent pyrétogène hypothétique provenant de l'altération de la bile. » Le passage du calcul, dans la colique hépatique, jouerait le rôle de cause occasionnelle, aurait pour effet de favoriser l'absorption du poison morbide, soit en déchirant la muqueuse des conduits biliaires, soit en augmentant la pression dans le système des voies biliaires (Charcot). Enfin, comme nouvelle preuve de l'identité au fond des deux processus, « le frisson hépatalgique

inaugure quelquefois le développement d'une série d'accès à retours plus ou moins réguliers sans nouvelle apparition des coliques ».

L'analogie est donc parfaite entre la fièvre urétrale ou *uroseptique* et la fièvre biliaire ou *bilioseptique*, on pourrait dire aussi et la fièvre *broncho-septique* de certaines vieilles dilatations suppurantes des bronches.

Les recherches de la bactériologie moderne ont prouvé le bien fondé de cette interprétation proposée par Charcot, et actuellement la fièvre intermittente hépatique veut dire *septicémie par infection biliaire*.

Bien rarement, il est vrai, on a recherché l'existence de cette septicémie : Brieger, Netter, avaient déjà en 1886 observé dans le sang et cultivé le staphylocoque doré et un bacille; chez deux lithiasiques, E. Dupré, n'ayant pu trouver de microbes dans le sang digital, en a trouvé dans le sang de la rate ponctionnée; les cultures montrèrent qu'il s'agissait des deux staphylocoques pyogènes. Cette infection splénique peut survivre de plusieurs jours à l'ictère, à la douleur, et même à la fièvre.

Ce que nous ignorons complètement, c'est le pourquoi du type intermittent, si irrégulier souvent et si tenace, que revêt la fièvre. S'agit-il de générations microbiennes nouvelles, ou plutôt d'accumulation lente de toxines pyrétogènes, nous ne savons encore, pas plus que du type fébrile nous ne pouvons conclure à la nature du germe infectant.

Aux deux degrés ascendants que nous venons de reconnaître à l'infection biliaire, *forme fébrigène* et *forme pyogène*, il faut encore ajouter une *forme infectante*, où des déterminations organiques multiples et lointaines viennent témoigner de la large dissémination des germes pathogènes.

L'infection sanguine peut se faire par la veine porte (pyléphlébite suppurative, ulcération de la veine porte), ou par les veines sus-hépatiques, et l'on comprend qu'une de ses premières étapes soit l'endocarde des cavités droites ou gauches du cœur. On voit alors évoluer le syndrome de l'endocardite infectieuse, à forme typhoïde ou pyémique, masqué parfois par les phénomènes de l'ictère grave.

Dans d'autres cas, c'est sur l'appareil pleuro-pulmonaire que retentit l'infection biliaire, parfois même jusque sur les méninges, comme dans un cas de Josias (cité par Dupré) de méningite suppurée consécutive à une angiocholite purulente chez un malade atteint de kyste hydatique du foie.

Quand l'infection biliaire se localise ou prédomine sur la vésicule, elle détermine l'inflammation de celle-ci ou *cholécystite*, et prend une physionomie clinique toute spéciale.

C'est de par la clinique, en effet, que la cholécystite a son existence propre, car au point de vue bactériologique elle reconnaît le même déterminisme microbien que les angiocholites trunculaires. Quelques traits cependant lui sont propres.

D'abord, il peut y avoir infection de la bile cystique sans cholécystite, par un véritable état de microbisme latent, et cela surtout quand il s'agit de germes d'origine intestinale, qui ont remonté le cours de la bile [1].

D'autre part, le bacille typhique joue ici un rôle considérable, et depuis longtemps on a noté la fréquence des lésions de la vésicule au cours de la

[1] A. Létienne. Recherches bactériol. sur la bile humaine. *Arch. de méd. expérim.*, 1891, p. 770.

fièvre typhoïde : cholécystite catarrhale, mucopurulente, franchement suppurative, ou même ulcéreuse et perforante, gangreneuse ou avec exsudats d'apparence diphtéritique.

Les expériences de Gilbert et Dominici, les recherches de Chiari, les cas observés par Longuet, par Faitout et Ramond, ont montré le rôle infectant du bacille d'Éberth pour les voies biliaires et la vésicule (¹). Un fait publié en 1894 par Longuet prouverait même la possibilité d'une infection éberthienne angio-cholécystique *sans fièvre typhoïde*, si, à cette époque, le diagnostic différentiel du colibacille et du bacille d'Éberth eût pu se faire avec certitude.

Les *symptômes fonctionnels* de la cholécystite suppurée (la seule qui, en dehors de la cholécystite calculeuse, ait une histoire propre) sont constitués par des troubles digestifs, anorexie, digestions pénibles, diarrhée, par la fièvre intermittente ou rémittente bilioseptique (bien moins prononcée et constante cependant que dans les angiocholites suppurées), enfin et surtout par la douleur. Celle-ci est nettement localisée au niveau de la vésicule, spontanée et lancinante, provoquée surtout par la pression et par les mouvements; elle s'irradie souvent vers le creux épigastrique.

L'ictère n'appartient pas aux cas purs de cholécystite suppurée; quand il existe, il doit mettre sur la trace d'une obstruction (par calculs ou cancer) du cholédoque, ou de lésions intra-hépatiques concomitantes (Hagenmüller).

Les *signes physiques* sont plus significatifs, et au premier rang se place l'existence de la tumeur formée par la vésicule enflammée et distendue.

Cette tumeur répond au bord externe du muscle grand droit; elle est régulière, arrondie ou piriforme, ou ovoïde à grand axe dirigé en bas et en dedans. Elle ne dépasse guère le volume du poing (Ewald); la consistance en est ferme et rénitente; elle est mate à la percussion, et la fluctuation y est souvent difficile à percevoir, de même que la mobilité latérale ou l'excursion respiratoire.

C'est souvent par la *palpation bimanuelle*, comme pour la recherche du ballottement rénal, que la vésicule enflammée et distendue est le mieux perçue; par son siège sous-hépatique, par sa forme, elle peut simuler un rein droit abaissé, mais elle est plus douloureuse, et *non réductible par la pression*. Dans un cas exceptionnel de Guarnieri, la vésicule pouvait. par pression, être vidée complètement.

Tous ces signes peuvent cependant faire défaut, et la maladie peut évoluer sans tumeur appréciable (Cadéac) (²); cette forme presque latente s'observe surtout au cours des cholécystites de la fièvre typhoïde (Hagenmüller).

Les résultats fournis par la palpation peuvent être différents, et l'on constate plutôt un empâtement général et diffus de la région sous-hépatique qu'une tumeur libre et bien circonscrite. C'est qu'il y a alors de la *péricholécystite*.

La tumeur peut être assez volumineuse pour occuper tout le flanc droit, dépasser l'ombilic sur la ligne médiane, et cependant la vésicule ne contient pas plus de 200 à 300 grammes de pus. L'empyème de la vésicule ne peut, en effet, arriver aux mêmes dimensions que son hydropisie, il s'ouvre avant d'avoir acquis un volume considérable.

Au centre de cette zone d'empâtement diffus, on trouve un foyer plus douloureux, et qui devient fluctuant; l'incision donne issue à du pus mélangé de

(¹) A. Dauriac. *Des infections biliaires dans la fièvre typhoïde.* Thèse de Paris, 1897.
(²) A. Cadéac. *De la cholécystite suppurée.* Thèse de Paris, 1891.

bile, et la guérison peut s'obtenir d'emblée, ou à la suite d'une fistule biliaire plus ou moins persistante.

Dans d'autres cas, c'est de la péritonite sous-hépatique que l'on observe, ou même de la péritonite sus-hépatique avec formation d'un abcès entre le foie et le diaphragme (E. Deschamps).

Si la vésicule enflammée s'ouvre dans le péritoine, on observe le syndrome de la péritonite suraiguë par perforation; souvent ce n'est que par cette terminaison rapidement mortelle que se traduit la cholécystite typhique.

Reste l'ouverture de l'empyème cystique dans les organes voisins; nous aurons à y revenir à propos des cholécystites calculeuses.

Signalons, parmi les difficultés nombreuses du diagnostic, la possibilité de confondre une cholécystite avec une appendicite (1), surtout dans les cas d'appendice à type ascendant.

On voit quelle est la gravité des angiocholites et cholécystites aiguës, gravité provenant et de la lésion elle-même et des complications multiples qui en peuvent résulter.

Il faut donc, dans certaines conditions organiques ou infectieuses données, toujours craindre la possibilité d'une angiocholite infectieuse, il faut en essayer la prophylaxie, et pour cela nous disposons d'une arme précieuse, l'*antisepsie intestinale*. Celle-ci s'impose au cours des lithiases biliaires graves, des infections intestinales capables de retentir sur le foie. Les préparations salicylées et le salol sont ici particulièrement indiqués, puisque l'acide salicylique est un des rares antiseptiques qui s'éliminent en partie par la bile; on peut donc réaliser à la fois et l'antisepsie intestinale et l'antisepsie biliaire. J'ai vu pour ma part plusieurs fois les accès de la fièvre angiocholitique des calculeux céder à l'administration du salol à la dose de 4 à 5 grammes par jour.

Il ne faudrait pas, du reste, s'attarder trop longtemps au traitement médical, et toute infection biliaire fébrile, persistante, arrivant ou menaçant d'arriver à la suppuration, crée une indication opératoire formelle (2). Après incision de la vésicule et création d'une fistule biliaire externe, la rétention biliaire est supprimée, la fièvre tombe, la bile infectée revient progressivement à l'état aseptique; la guérison définitive succède ultérieurement à l'occlusion spontanée ou opératoire de la fistule biliaire cutanée.

CHAPITRE VIII

LA LITHIASE BILIAIRE

L'existence de concrétions calculeuses dans les voies biliaires extra et intrahépatiques, constatée d'abord chez différents animaux et notamment chez le bœuf, n'a été étudiée chez l'homme qu'à une époque relativement récente. On

(1) Adenot. La cholécystite à forme d'appendicite. *Lyon médical*, 17 et 24 février 1901.

(2) Voir à ce sujet : L. Longuet. *Traitement chirurgical de l'angiocholécystite non calculeuse.* Thèse de Paris. 1896. — E. Schwartz. *Chirurgie du foie.* Paris, 1901.

peut voir dans l'ouvrage de Thudichum ([1]) combien sont vagues et peu nombreux les documents recueillis dans l'antiquité; au XVIe siècle, avec Vésale, Fallope, Fernel, commence la période des constatations cadavériques; puis Baglivi, Boerhaave, Van Swieten, entrevoient l'histoire clinique de la lithiase biliaire; en 1757, paraît à Londres la première monographie due à Coe, et comprenant ce que l'on savait alors de l'histoire anatomique, chimique et clinique de la maladie, dont le développement est attribué à la stagnation et à l'épaississement de la bile.

Dès lors, recherches et documents se multiplient; Lieutaud, Hoffmann, publient de nombreux faits; Morgagni donne une description minutieuse des calculs biliaires; J.-L. Petit étudie les tumeurs calculeuses de la vésicule et pose les premières indications de la chirurgie hépatique; Durande préconise, en 1790, le remède qui porte encore son nom.

Au commencement du siècle, après la découverte de la cholestérine, Fourcroy et Thénard donnent les premières analyses chimiques exactes, puis Portal, Saunders, Bouillaud, Buisson, apportent de nombreux documents; avec la monographie de Fauconneau-Dufresne, en 1851, commence la période contemporaine, et, depuis lors, les travaux se sont tellement multipliés sur la lithiase biliaire, que son histoire, à part quelques points obscurs de pathogénie, est aujourd'hui à peu près définitive et complète ([2]).

Nous aurons successivement à étudier dans ce chapitre trois ordres de faits : les caractères physico-chimiques des calculs — leur déterminisme chimique et étiologique — les lésions et les symptômes que provoquent leur séjour ou leur migration, ainsi que les indications thérapeutiques qui en découlent.

I

Les CALCULS BILIAIRES présentent des variétés infinies dans leurs apparences extérieures.

En général, ils sont de couleur assez claire, d'un blanc jaunâtre, ou jaunes et demi-transparents comme la gomme arabique. Leur surface est brillante, comme miroitante, ou tachetée de vert ou de brun. D'autres sont roux acajou, ou verdâtres, ou brun foncé et presque noirs.

Leur forme se rapporte soit au type olivaire, soit au type cubique.

Dans le premier cas, il s'agit en général de calculs très volumineux, souvent solitaires, et remplissant plus ou moins complètement la vésicule biliaire, sur la cavité de laquelle ils semblent se mouler. Ils peuvent acquérir alors jusqu'au volume d'un œuf de poule, peser frais jusqu'à 25 ou 30 grammes; par la dessiccation, leur poids diminue d'un tiers environ.

Les calculs de forme cubique sont au contraire presque toujours multiples, parfois en nombre énorme, puisqu'on a pu en compter jusqu'à plusieurs milliers chez le même sujet. Souvent ils ressemblent assez comme dimensions et comme forme à des grains de maïs ou de grenade, c'est dire qu'ils présentent quatre à cinq facettes à peu près planes, ou légèrement concaves ou convexes, séparées par des arêtes mousses. Ces facettes peuvent s'emboîter comme de

([1]) THUDICHUM. *A treatise on Gall-Stones*. Londres, 1863.

([2]) Pour tout ce qui a trait à l'histoire *chirurgicale* de la lithiase biliaire, voir E. SCHWARTZ. *Chirurgie du foie*. Paris, 1901.

véritables surfaces articulaires, aussi admet-on qu'elles sont dues à la pression réciproque que les calculs exercent les uns sur les autres.

Dans certains cas, la surface des calculs, au lieu d'être lisse et polie, se montre rugueuse, mamelonnée, terne : ce sont les calculs mûriformes décrits par Bouisson.

La consistance des cholélithes est en général assez friable pour que, avec un certain effort, on puisse les écraser entre les doigts; leur permet-elle de se fragmenter pendant la vie, et dans la cavité vésiculaire elle-même? Barth en a cité quelques exemples, exceptionnels à coup sûr.

Les calculs ainsi constitués occupent le fond de la vésicule et sont libres dans sa cavité; mais ils peuvent adhérer plus ou moins intimement à la paroi muqueuse, assez parfois pour qu'on ait peine à les en séparer; c'est ce que récemment Terrier a constaté dans plusieurs cholécystotomies (1).

Si, au lieu de se développer dans la vésicule, les calculs se forment dans les canaux cystique ou cholédoque, ils peuvent être cylindroïdes et allongés.

Exceptionnellement, on a vu les cholélithes se développer en plein foie, dans les canaux biliaires intra-hépatiques, et s'y ramifier en arborescences que l'on a comparées à des branches de corail, comme dans les faits curieux de Thudichum, de Laboulbène. Leur coloration est le plus souvent d'un brun rougeâtre assez foncé, à cause de la grande quantité de pigment biliaire qu'ils contiennent.

Enfin, la cristallisation lithiasique peut se faire même en plein lobule hépatique, et dans certains cas de lithiase avec ictère chronique (fait de Cassaët) (2), on a pu constater la présence d'innombrables concrétions microscopiques, formées de biliverdine et de sels de chaux, et formant comme une masse d'injection naturelle occupant la cavité distendue de la trabécule hépatique intra-lobulaire.

La faible densité des calculs biliaires est un de leurs attributs les plus caractéristiques; toujours très légers relativement à leur volume, ils ne peuvent flotter cependant à l'état frais, même s'ils sont formés de cholestérine pure; mais celle-ci est presque toujours assez prédominante pour que, une fois secs, les calculs surnagent dans l'eau.

Leur combustion facile, leur solubilité dans le chloroforme ou l'éther, sont également des réactions presque spécifiques, et qui attestent dans leur composition chimique le rôle prépondérant de la cholestérine.

Celle-ci, en effet, forme en moyenne les huit à neuf dixièmes du poids des cholélithes; elle en est un élément presque constant, puisque, sur 958 cas, Ritter ne l'a vue faire défaut que trois fois.

A côté de la cholestérine, l'analyse chimique décèle des pigments biliaires normaux ou modifiés, 7 pour 100 en moyenne (3); des sels biliaires à base de chaux, glycocholate ou cholate de chaux; du margarate de chaux; rarement

(1) H. Hartmann a insisté sur l'existence normale d'un *bassinet de la vésicule*, intermédiaire entre celle-ci et le canal cystique. C'est souvent dans cette dépression que se loge le calcul, pour s'y enchatonner au-dessus ou au-dessous de l'abouchement du canal cystique. Les parois de la loge deviennent lisses et fibreuses, tandis que le reste de la muqueuse vésiculaire conserve son aspect réticulé. Il peut y avoir ainsi jusqu'à trois calculs, occupant autant de loges superposées et séparées par autant de rétrécissements fibreux successifs. (*Soc. anat.*, juillet 1891.)

(2) *Sem. méd.*, 1891, p. 414.

(3) La proportion peut être beaucoup plus élevée, Maly a trouvé de 28 à 45 pour 100, Phipson 61 pour 100 de bilirubine. Celle-ci serait alors à l'état de composé calcique, d'après Thudichum. (Halliburton. *Text book of chem. phys. and path.*, London, 1891, p. 689.)

des acides gras libres; du mucus et des résidus épithéliaux, dont nous verrons bientôt l'importance pathogénique; enfin des quantités minimes de chlorure de sodium, de fer, et une notable proportion d'eau dont l'évaporation lente explique la perte de poids considérable des calculs par la dessiccation.

Telle est la composition chimique des calculs proprement dits.

Si les concrétions biliaires sont d'un volume moindre, grosses comme des grains de chènevis ou de millet, on les désigne sous le nom de *gravelle biliaire*. Leurs dimensions sont-elles encore moindres, c'est le sable ou même la *boue biliaire*, celle-ci formée par une multitude de petits grains brunâtres, analogues à du tabac grossièrement râpé, et composés presque uniquement de bilirubinate de chaux et, à leur centre, de cellules épithéliales encore reconnaissables. Dans quelques cas, on a trouvé la vésicule remplie par un mastic jaunâtre de cholestérine pure.

Si maintenant nous voulons essayer de nous rendre compte du mode de formation des cholélithes, faisons, avec une petite scie d'horloger, une coupe médiane; elle nous montrera une structure très particulière.

Dans un petit nombre de cas, cette structure est homogène dans toute l'épaisseur du calcul, et donne à la coupe une apparence terne et terreuse s'il s'agit de sels calcaires, cristalline pour les calculs de cholestérine.

Mais le plus souvent on distingue nettement trois couches concentriques et d'inégale épaisseur. Au centre, un noyau, multiple dans le cas de concrétions agglomérées; ce noyau est brun ou noirâtre, formé par du pigment biliaire concret, des sels de chaux à acide biliaire ou à acide gras, de l'épithélium desquamé, exceptionnellement par un lombric, un fragment de distome hépatique.

Ce noyau, mou d'abord, et épithélial le plus souvent, d'après Naunyn, devient un vrai centre de cristallisation pour la cholestérine, et s'enveloppe ainsi d'une couche plus ou moins épaisse, cristalline, demi-transparente, et présentant à la fois une série de couches concentriques et stratifiées, et un aspect strié formé par une série de radiations centrifuges.

Cette couche intermédiaire forme la majeure partie des calculs. Elle-même peut être recouverte, en tout ou en partie, d'une écorce mince et lisse, ou mamelonnée, brune ou verdâtre quand elle est de nature pigmentaire, blanchâtre quand elle est constituée par des sels de chaux.

Si, sur des coupes aussi minces que possible de calculs biliaires, on fait agir l'éther ou le chloroforme, on constate un fait important signalé en 1885 par Posner. C'est que, dans toute l'épaisseur des calculs, existe une substance fondamentale albuminoïde, une trame organique qui forme comme le squelette de la concrétion, preuve évidente de la participation directe de la muqueuse des voies biliaires dans le processus de la formation calculeuse.

A côté de ces formes parfaites des calculs biliaires, on peut trouver des cholélithes fragmentés, ou en voie de destruction moléculaire; les couches de cholestérine se montrent comme érodées plus ou moins profondément. On comprend l'importance de ces faits au point de vue de la guérison de la lithiase.

Tout ceci ne s'applique qu'aux calculs *anciens*, ceux que l'on rencontre de beaucoup le plus communément. Les calculs *jeunes*, bien décrits par Hanot et Létienne, sont en général moins volumineux, de consistance plus ou moins molle et cireuse; leur coque est peu épaisse ou fait défaut, leur coloration varie du jaune fauve au brunâtre. Ils sont formés de cholestérine et pigments, sans structure cristalline définie.

II

1° Le DÉTERMINISME CHIMIQUE de la lithiase biliaire est très complexe, et encore obscur en certains points. Ce que nous en connaissons a été parfaitement systématisé par Bouchard (¹), dont voici en résumé la doctrine :

La cholestérine provient en faible partie de l'alimentation, en plus grande quantité des tissus organiques et en particulier du tissu nerveux; dans le sang elle est en beaucoup plus forte proportion dans les globules que dans le sérum.

Sans entrer ici dans le détail, encore incertain, de ses origines, la cholestérine se brûle en partie dans l'organisme, et s'élimine par la voie biliaire (2 à 3 grammes par 24 heures en moyenne).

Elle est maintenue en dissolution dans la bile grâce à la présence des sels biliaires alcalins, et des savons de soude et de potasse.

Est-elle en excès, en proportion exagérée par rapport à la quantité des principes précédents, voilà une première cause de précipitation.

Même résultat si la bile perd son alcalinité, surtout si elle devient acide; et souvent, en effet, on la trouve verte et acide dans les autopsies de lithiasiques.

Cette acidité de la bile est elle-même la conséquence d'un excès permanent d'acides organiques dans les humeurs, soit que ces acides soient produits en trop grande quantité, soit que leur combustion interstitielle soit insuffisante.

Non seulement les acides organiques en acidifiant la bile y précipitent la cholestérine, mais de plus ils mettent en liberté la chaux des tissus; celle-ci s'élimine par la bile et y forme des savons de chaux et des sels biliaires de chaux, également insolubles.

La diminution des glycocholate et taurocholate de soude et de potasse amène en même temps la précipitation du pigment biliaire.

Ainsi se trouvent réalisées les conditions chimiques d'insolubilité des divers éléments constitutifs des cholélithes.

A cet ensemble de données chimiques, Naunyn (²) a opposé une série d'objections que voici :

La proportion de cholestérine dans la bile est remarquablement fixe (2 pour 100 des matériaux solides), et n'augmente que dans les cas de lithiase à calculs de cholestérine; mais le genre d'alimentation, d'après les expériences de Thomas sur des chiens à fistule biliaire, ne la fait pas varier. En revanche, Thomas vit sur un de ses chiens la cholestérine augmenter notablement au cours d'une angiocholite catarrhale.

La teneur de la bile en chaux semble également indépendante du régime alimentaire, et la chaux comme la cholestérine semble provenir surtout de l'inflammation et de la nécrobiose de l'épithélium des voies biliaires.

La théorie de Thudichum, sur la décomposition de la bile, n'est pas admissible, puisque, dit Naunyn, la bile contient toujours plus de sels biliaires, de savons, de matières grasses, qu'il n'en faut pour dissoudre, à la température normale de l'organisme, plus de cholestérine que l'on n'en peut trouver dans la bile.

On ne peut davantage incriminer la décomposition de l'acide glycocholique

(¹) C. BOUCHARD. *Maladies par ralentissement de la nutrition.* Paris, 1882, p. 69 et suivantes.
(²) NAUNYN. *X. Congress f. innere Medecin.* Wiesbaden, avril 1891.

en acide cholalique, puisque le second de ces corps est presque un aussi bon dissolvant que le premier pour la cholestérine.

Voilà des conclusions presque négatives. Elles ne plaident qu'en faveur du rôle lithogène du catarrhe biliaire. Déjà admis par Meckel, il a trouvé en Naunyn un nouveau défenseur; l'épithélium biliaire enflammé sécréterait en abondance cholestérine, sels de chaux, et aussi cette trame organique décrite par Posner.

Mais ce catarrhe lithogène n'est lui-même qu'un fait secondaire, et ici intervient une nouvelle interprétation pathogénique, la *théorie infectieuse* de la cholélithiase.

Entrevue dès 1886 par Galippe, exposée en 1891 par Naunyn, par Moslers, elle a été soutenue depuis et corroborée par Gilbert et Dominici, par Gilbert et Fournier, par Hanot, Létienne, Mignot.

La théorie infectieuse de la cholélithiase repose sur trois ordres de constatations :

A. Au centre des cholélithes, on trouve dans plus du tiers des cas (A. Gilbert et L. Fournier) des microbes, colibacilles, ou bacilles d'Éberth, vivants dans les calculs récents, morts dans les calculs anciens.

La bile des lithiasiques est très fréquemment infectée. Sur 23 cas, Mieczkowski a trouvé la bile stérile 5 fois, infectée 18 fois, avec colibacille à l'état de pureté dans 15 cas, associé 3 fois au streptocoque ou aux staphylocoques.

De même, sur 16 cas, E. Fränkel et P. Krause [1] trouvent 11 fois des microbes dans la bile, 5 fois le colibacille, 2 fois le streptocoque, 1 fois un diplocoque en capsule, et dans les 3 autres cas des bactéries indéterminées.

B. On a reproduit expérimentalement sur le cobaye, par injection colibacillaire peu virulente et stase provoquée dans la vésicule (Mignot) [2], de petites concrétions biliaires cristallines. Même résultat a été obtenu depuis par Gilbert et Fournier avec le bacille d'Éberth.

C. Enfin, on a cliniquement admis des rapports de cause à effet entre la fièvre typhoïde, l'ictère catarrhal, et la cholélithiase (Dufourt).

La preuve de la théorie infectieuse serait faite si quelques restrictions ne devaient être apportées à la valeur et à la généralisation hâtive de ces trois catégories de faits [3].

La présence des microbes dans les cholélithes n'est pas constante; ils ont fait défaut 47 fois sur 70 (L. Fournier), 2 fois sur 5 (Hartmann).

Rien ne prouve que l'infection biliaire, dans la lithiase humaine, préexiste à la formation calculeuse, puisque le calcul peut être infecté *secondairement*, que « cette pénétration secondaire peut se produire sur certains calculs même absolument intacts, tels que les calculs de cholestérine non protégés par une coque pigmentaire, et on peut expérimentalement la provoquer *in vitro* » (A. Gilbert et L. Fournier). Les partisans de la théorie infectieuse n'indiquent aucun moyen de distinguer ultérieurement les calculs d'origine microbienne d'avec ceux infectés secondairement.

La reproduction expérimentale des cholélithes n'a donné que des concrétions minimes (10 à 14 milligrammes) chez un herbivore, le cobaye, et par des arti-

(1) E. Fränkel et P. Krause. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. XXIII, 1899, p. 97-110.
(2) Mignot. *Soc. de chir.*, 19 mai 1897, et *Archives générales de Méd.*, août 1898.
(3) A. Chauffard. *Revue de méd.*, 1897, p. 81, et *Traité de path. génér. de* Ch. Bouchard, t. V, p. 23.

fices expérimentaux, toutes conditions très éloignées de ce que montre la clinique humaine.

Enfin, l'action pathogène de la fièvre typhoïde paraît bien minime, puisque 200 malades non lithiasiques et pris au hasard m'ont donné un pourcentage de fièvre typhoïde antécédente égal à 20 pour 100, alors que 200 lithiasiques donnent une proportion de 22 pour 100, soit 2 pour 100 en plus seulement. De même, mes 200 lithiasiques m'ont donné un pourcentage d'ictère catarrhal antécédent de 2,5 pour 100.

L'origine infectieuse de la cholélithiase ne me paraît donc pas prouvée au sens scientifique du mot. Elle est probable pour certains cas, mais ne peut, sans une véritable pétition de principe, être considérée comme généralisable.

Que l'on ajoute aux facteurs pathogéniques précédents l'influence de la stagnation par déclivité, et l'on comprendra et comment les calculs prennent naissance, et pourquoi leur siège le plus habituel est le fond ou le bassinet de la vésicule biliaire.

2° Le DÉTERMINISME ÉTIOLOGIQUE de la cholélithiase nous est beaucoup mieux connu.

Rien de plus fréquent d'abord que la constatation nécroscopique des calculs biliaires, même dans des cas où rien, pendant la vie, n'avait permis de soupçonner la maladie.

De plus, l'influence capitale du sexe, de l'âge, de l'hygiène individuelle.

La lithiase biliaire est, avant tout, une maladie de la femme (66 pour 100 d'après Bouchard ; quatre fois et demie plus fréquente chez la femme que chez l'homme, d'après Schrœder, de Strasbourg). C'est surtout pendant la période sexuelle de la vie qu'on la rencontre, de 25 à 55 ans particulièrement, c'est-à-dire à l'époque où les oxydations sont ralenties chez la femme, où Andral et Gavarret nous ont, il y a longtemps déjà, montré la diminution de l'acide carbonique exhalé.

D'autres causes contribuent à expliquer la grande prédominance de la lithiase biliaire chez la femme, et toutes agissent en favorisant la stagnation de la bile : la grossesse, dans les neuf dixièmes des cas; l'abus des corsets trop serrés; le type costo-supérieur du mode respiratoire ; la fréquence des prolapsus abdominaux, et en particulier de l'hépatoptose avec coudure brusque du cholédoque.

Quant aux conditions d'âge, la première colique hépatique éclate, dit Bouchard, dans les quatre cinquièmes des cas entre 17 et 42 ans, dans un cinquième des cas après 50 ans.

On a pu cependant constater des cas bien plus précoces : Trousseau a observé la cholélithiase chez une fillette de 9 ans; Lieutaud, Portal, l'ont vue chez des nouveau-nés, et Still[1] a publié récemment trois cas de cholélithiase constatée chez des enfants de 8 et 9 mois.

Enfin, toutes les conditions qui ralentissent et rendent incomplètes les oxydations sont des causes puissantes de lithiase. Ainsi agit la sénilité, et surtout la mauvaise hygiène alimentaire et corporelle; la lithiase est une maladie des citadins, surtout dans les pays froids et humides, des sédentaires, des gros mangeurs, des obèses, de tous ceux, en un mot, qui absorbent beaucoup et dépensent peu.

[1] STILL. *Patholog. Society*. Londres, 1899.

Mais au-dessus de ces causes, assez banales en somme, prédomine un élément diathésique infiniment plus important. La lithiase biliaire n'est pas un accident isolé, tout local, simple effet d'une hygiène défectueuse; elle se relie, par les liens les plus étroits, à toute une série d'autres états morbides auxquels elle succède, ou qu'elle remplace, faisant ainsi partie d'une grande famille naturelle de maladies. La recherche des antécédents des malades, de leur généalogie pathologique, donne ici les renseignements les plus précieux.

Chez les ascendants des lithiasiques on peut très souvent retrouver la lithiase elle-même. Cette *hérédité similaire*, surtout dans la ligne maternelle, m'a paru très fréquente; Dufourt (1) arrive à la même conclusion, et trouve une hérédité similaire et directe dans 20 pour 100 des cas. De plus, les statistiques de Bouchard ont montré la fréquence très grande du rhumatisme articulaire aigu (45 pour 100), du diabète (40 pour 100), de l'obésité, de la goutte; puis, à un moindre degré, du rhumatisme articulaire chronique, de l'asthme, de la gravelle, de la migraine et des névralgies, de l'eczéma.

Chez les lithiasiques eux-mêmes, même série de coïncidences pathologiques, mêmes antécédents ou même suite d'obésité, de migraine, de gravelle, d'hémorroïdes, de diabète. Pour les femmes diabétiques, en particulier, la coïncidence de la lithiase biliaire s'observe dans le tiers des cas.

Ces diverses maladies peuvent ainsi se grouper, s'associer de mille façons, se succéder ou alterner; elles constituent de véritables *équivalents pathologiques*. Et, à la base de l'édifice, c'est toujours l'arthritisme que l'on découvre, l'uricémie, avec ou sans manifestations goutteuses. Sur un total de 166 cas, Sénac a 95 fois trouvé la goutte héréditaire ou personnelle, et 98 fois la gravelle urinaire.

La lithiase biliaire, par la place qu'elle occupe dans la famille des maladies arthritiques, prend ainsi une double valeur : maladie autonome d'une part, et en même temps signe très net d'un certain type morbide de la nutrition.

On a, de plus, signalé la fréquence de la cholélithiase au cours d'états morbides divers, chez les cardiaques, et en particulier dans le rétrécissement mitral (2), chez les aliénés (3), et peut-être à la suite des troubles digestifs si souvent constatés chez ces malades.

III

L'étude clinique de la lithiase biliaire comprend des groupes de faits très différents, suivant que l'on envisage la migration régulière des calculs, leur arrêt en un point quelconque des canaux biliaires ou leur issue anormale hors des voies naturelles de leur passage.

Il suit de là que la cholélithiase est essentiellement polymorphe et changeante dans ses allures. Les descriptions classiques de Fauconneau-Dufresne, de Trousseau, de Murchison, de Charcot (4), nous ont appris à connaître ses infinies variétés.

Inutile de rappeler, tout d'abord, le grand nombre des faits où la lithiase

(1) E. Dufourt. *Journal de physiol. et de path. génér.*, 1899, p. 568.
(2) Brockbank. *The Edinburgh med. Journ.*, juillet 1898.
(3) Beadles. *Journal of mental sc.*, juillet 1892.
(4) J.-M. Charcot. *Leçons sur les maladies du foie.* Paris, 1877.

reste latente, et ne se révèle qu'à l'autopsie, quel que fût le siège des calculs.

Si ceux-ci se développent dans les canaux intra-hépatiques, en arborescences ramifiées, ils peuvent donner lieu à des douleurs sourdes et profondes dans l'hypocondre droit, sans ictère ni tuméfaction du foie. Mais leur gravité devient tout autre s'ils ouvrent la porte à l'infection biliaire : l'angiocholite, la péri-angiocholite suppurée, préparent puis réalisent les abcès biliaires du foie; dans la cavité des abcès, on retrouve les calculs libres et flottants.

Dans la vésicule, les calculs peuvent également rester latents, ou déterminer lentement la suppression de sa cavité, par atrophie scléreuse concentrique.

Mais le plus souvent, les cholélithes se mobilisent tôt ou tard, et alors éclate le syndrome caractéristique que nous allons maintenant étudier.

1° La *colique hépatique* constitue un syndrome paroxystique et douloureux, dû à la projection du calcul hors de la cavité vésiculaire, à son engagement, à sa migration à travers les canaux cystique et cholédoque.

Le premier acte physiologique de la colique hépatique, c'est donc la mobilisation du calcul, mais sous quelle influence se fait-elle?

Toujours, on peut le dire, par une contraction de la vésicule d'origine réflexe. Mais le point de départ du réflexe est très variable.

Dans la règle, la migration calculeuse est provoquée par la *chasse biliaire* physiologique qui survient au moment où le chyme stomacal passe dans le duodénum et excite directement la muqueuse de l'ampoule de Vater, c'est-à-dire trois ou quatre heures après le repas, très souvent la nuit, alors que, par le fait du décubitus horizontal, le calcul tend à quitter le fond de la vésicule pour gagner la région la plus déclive, l'orifice du canal cystique. Ainsi s'explique l'heure spéciale du début de beaucoup de coliques hépatiques.

Dans des cas plus rares, l'excitation de la vésicule est le résultat d'un simple déplacement mécanique du calcul, provoqué, par exemple, par du surmenage physique, des secousses brusques, un long trajet en bicyclette, en chemin de fer, ou même un choc direct.

Enfin, le point de départ du réflexe expulsif peut être beaucoup plus lointain : causes psychiques, émotions morales soudaines; ou causes somatiques, partant d'un viscère plus ou moins éloigné.

Ici encore se retrouve l'influence si prépondérante de la vie génitale chez la femme; influence de la menstruation (il est des femmes qui, presque à chaque apparition des règles, ont une crise hépatique), de la grossesse et de l'accouchement surtout (Huchard). Cyr[1] a publié une statistique de 51 cas de ce genre, où 11 fois la colique hépatique était survenue au cours de la grossesse, 4 fois après une fausse couche, 36 fois après un accouchement à terme. Dans les deux tiers de ces cas la crise s'était montrée pendant le premier mois après l'accouchement.

Les faits de ce genre constituent le type parfait de ce que les anciens désignaient sous le nom de sympathie viscérale.

Quelle que soit son origine, la colique hépatique se caractérise, dans sa grande forme, par les symptômes les plus dramatiques.

C'est une douleur aiguë, déchirante ou comme expulsive, paroxystique, spontanée, et encore plus exaltée par la moindre pression au niveau de la vésicule.

[1] J. Cyr. *Traité de l'affection calculeuse du foie*, Paris, 1884.

Là, en effet, est le foyer principal de la douleur; mais celle-ci rayonne par une série d'irradiations, les points douloureux les plus habituels occupant l'épigastre, l'hypocondre droit et le flanc droit, l'épaule droite et parfois le même côté du cou, la pointe de l'omoplate droite.

Ainsi disséminée dans ces divers foyers, la souffrance qu'éprouve le malade est si cruelle qu'elle lui arrache souvent des cris, et provoque les attitudes les plus variées; décubitus latéral gauche, et pelotonnement en chien de fusil; décubitus dorsal, les genoux élevés. Mais toujours le patient s'efforce de relâcher sa paroi abdominale, et d'éviter toute pression directe au niveau de la région hépatique.

En même temps surviennent des nausées, des vomissements d'abord alimentaires, puis muqueux et bilieux. Aussi longtemps que dure la crise douloureuse, l'intolérance gastrique est complète.

Celle-ci n'est cependant pas constante, et certains sujets peuvent avoir, sans vomissements, des crises répétées et très intenses.

Au milieu de tout cet orage, le pouls reste calme, souvent même ralenti; les urines sont pâles, abondantes, véritable type d'urines nerveuses.

Il n'y a pas de fièvre. Cependant, dans quelques cas, en pleine crise douloureuse, et durant quelques heures ou même plus, éclate un violent accès fébrile, avec grand frisson, température de 40 degrés et même plus, rarement des sueurs. C'est la *fièvre hépatalgique* de Charcot, qu'il faut bien distinguer de la vraie fièvre intermittente hépatique dont elle est loin de présenter la gravité. Elle n'implique nullement l'idée de complication angiocholitique, et cependant on ne peut se défendre de penser qu'elle est du même ordre, et relève probablement d'un certain degré de résorption virulente transitoire par les voies biliaires, de même que la fièvre urineuse et le simple accès unique qui succède à un cathétérisme septique sont de même nature, et ne diffèrent que par l'infection définitive et constituée ou passagère seulement des voies urinaires.

D'après Fürbringer(¹), la fièvre, au cours de la colique hépatique normale, serait même encore plus commune, et en même temps plus atténuée; recherchée chez 41 malades, elle aurait été trouvée 24 fois, à l'état de fébricule paroxystique, accompagnée souvent, par une dissociation remarquable, de ralentissement du pouls.

La colique hépatique ainsi constituée par ses deux grands symptômes, les douleurs et les vomissements, évolue en une série de reprises paroxystiques, séparées par des intervalles de rémission. Au bout de quelques heures, tout peut se calmer; le calcul retombe au fond de la vésicule sans que celle-ci réagisse de nouveau; le malade, épuisé par la lutte qu'il a soutenue, s'endort, et se réveille, brisé encore, mais guéri en apparence.

Mais très souvent il n'en va pas ainsi. Les douleurs continuent, plus ou moins violentes suivant les moments, et constituent un véritable *état de crise* qui peut se prolonger pendant plusieurs jours.

Dès lors un nouveau phénomène bien significatif survient, vers le 2e ou 3e jour de la crise en général : c'est la coloration ictérique des urines d'abord, puis des conjonctives et des téguments; en même temps les fèces deviennent décolorées et argileuses.

(¹) Fürbringer. *X. Cong. f. innere Medicin.* Wiesbaden, avril 1891.

C'est là le syndrome de l'occlusion aiguë du cholédoque, le signe que le calcul a progressé au delà du canal cystique.

Cette question de l'*ictère dans la colique hépatique* est, du reste, plus complexe qu'on ne le croit en général, et plusieurs éventualités cliniques sont possibles.

L'ictère urinaire et cutané peut faire complètement défaut, même dans les cas où le diagnostic n'est pas douteux; il manquait 160 fois sur 456 cas observés par Dufourt([1]), soit dans 35 pour 100 des cas.

Très souvent, la crise douloureuse est immédiatement suivie de *cholurie*; l'urine, pendant une ou deux émissions, devient plus ou moins foncée et brun acajou, de même que le sérum elle contient des pigments biliaires, mais la cholémie est trop éphémère pour avoir le temps de produire l'ictère cutané.

Un degré de plus, et les conjonctives deviennent subictériques, les fèces décolorées, le tout pendant 24 à 36 heures.

Enfin, dans les cas complets, l'ictère apparaît avec tout l'ensemble de ses caractères cliniques.

Dans la statistique de 456 cas de Dufourt, 238 cas s'accompagnaient d'ictère, 21 de subictère conjonctival, 37 de cholurie seulement.

La cause de l'ictère est loin d'être toujours mécanique, par occlusion calculeuse. Suivant l'intensité et la durée de la jaunisse, on peut incriminer une polycholie réflexe (Pick), le spasme des voies biliaires (Dufourt), une élimination de boue biliaire, un catarrhe desquamatif et secondaire du cholédoque. Dans un cas que j'ai autopsié au 7e jour d'une grande colique hépatique, l'ictère s'était montré le 2e jour et effacé le 4e, et il n'y avait plus, au moment de la mort, de pigment biliaire ni dans le sérum ni dans l'urine. Le calcul était enclavé dans le *canal cystique*, et n'avait donc pu déterminer mécaniquement l'ictère initial.

La migration du calcul dans le cholédoque peut s'accompagner d'une rémission notable des douleurs, cette portion du tractus biliaire se laissant plus facilement dilater par le corps étranger qui la parcourt. Mais, au niveau de la tête du pancréas et de l'ampoule de Vater, nouvel isthme à traverser, et nouvelle crise, aussi douloureuse et parfois plus prolongée que la première. C'est la dernière étape; est-elle franchie sans encombre, aussitôt les douleurs cessent comme par enchantement, et, à part la fatigue extrême de l'ictère cutané encore persistant, le malade passe subitement de l'état le plus pénible à la complète guérison.

Pour faire la preuve péremptoire de celle-ci, il ne faut plus qu'une chose, retrouver le ou les calculs expulsés. Pour cela, on tamisera avec grand soin, lentement et sous un mince filet d'eau, les matières fécales recueillies, et, avec beaucoup d'attention et de patience, on pourra retrouver le corps du délit. Mais cette recherche doit parfois être prolongée pendant plusieurs jours, une ou plusieurs semaines même.

On pourra ainsi reconnaître qu'il n'y a pas toujours rapport direct entre l'intensité, la durée d'une crise hépatique, et le volume des calculs expulsés. Ceux-ci, surtout quand il s'agit d'une première attaque, peuvent être de très médiocres dimensions; on a même pu constater ainsi que le passage d'une certaine quantité de sable ou de boue biliaire suffisait à provoquer le syndrome le plus aigu.

([1]) E. Dufourt. De l'ictère dans la colique hépatique. *Lyon médical*, 1897, nos 15 et 16.

Plus tard, chez les vieux lithiasiques, alors que les voies biliaires sont restées dilatées à la suite des attaques antérieures, on peut au contraire recueillir d'énormes calculs, gros comme des olives ou même plus. Il est vrai qu'on se demande toujours, en pareil cas, s'il n'y a pas communication directe entre la vésicule et l'intestin.

Nous venons de décrire la forme classique, pourrait-on dire, de la colique hépatique. Mais, en réalité, les choses sont souvent beaucoup moins simples, soit que des phénomènes nouveaux se surajoutent aux symptômes fondamentaux, soit, au contraire, que le tableau clinique se simplifie et s'abrège.

Parmi les symptômes accessoires, les plus fréquents relèvent de la réaction du système nerveux excité par la douleur viscérale. Cette réaction peut elle-même se traduire, suivant les cas, sous deux modes inverses : phénomènes de dynamogénie, avec crises convulsives, du type hystérique (1) ou épileptiforme; pseudo-angor (Gairdner); tétanie (A. Gilbert); phénomènes d'inhibition, infiniment plus graves, avec paralysies, lipothymies, état de shock, et même mort rapide en quelques heures, précédée ou non de coma.

De cette terminaison si peu attendue l'autopsie ne donne pas la cause, on ne trouve que le calcul engagé dans le cholédoque. On comprend toute l'importance clinique de faits de ce genre, qui peuvent même provoquer une enquête médico-légale, comme dans le cas rapporté en 1881 par Brouardel, à la Société de médecine légale.

J'ai publié (2) un fait de mort subite au septième jour d'une colique hépatique chez une femme alcoolique, ayant subi pendant la crise des hémorragies abondantes nasales et utérines, épuisée par la longue durée et l'intensité des douleurs. Peut-être une injection de morphine est-elle intervenue également pour sa part dans la production de la mort subite.

Il est vraisemblable que ces faits d'inhibition nerveuse relèvent, comme l'a dit Charcot, d'une action réflexe sur les filets cardiaques des pneumo-gastriques, avec ralentissement ou même arrêt du cœur en diastole.

Chez ma malade, cependant, le cœur était nettement contracté et en systole.

Plus rarement encore, on a pu rattacher à la colique hépatique des phénomènes de paralysie passagère, paraplégie chez un malade de Trousseau, hémiplégie droite avec embarras de la parole dans un cas rapporté par Cyr.

Du côté de l'appareil pulmonaire, on observe parfois une toux sèche, quinteuse, très fatigante, et dont l'auscultation ne révèle pas l'origine. C'est la toux hépatique des anciens auteurs.

Quant à la congestion pulmonaire de la base droite, signalée par Guéneau de Mussy, par Fabre de Marseille, elle s'accompagne de fièvre. de toux, d'expectoration gommeuse, de râles sous-crépitants fins. Sa physiologie pathologique est encore mal connue, et peut-être n'est-elle que la compagne des accidents cardio-pulmonaires décrits d'abord par Potain (3) en 1878 et 1879, puis bien étudiés par son élève Barié.

(1) Potain a signalé des faits d'*hystérie par traumatisme interne*, tels qu'une colique néphrétique ou hépatique; ainsi s'expliquent, dans ce dernier cas, les irradiations anormales, telles que la douleur temporale, la céphalée, la névralgie dentaire, etc. (*Sem. méd.*, 1891, p. 482.)

(2) A. Chauffard. *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1899, p. 123.

(3) Potain. *Ass. franç. pour l'avanc. des sc.*; sessions 1878 et 1879. — J. Teissier, *ibid.*, 1879. — Morel. Th. de Lyon, 1879. — F. Franck, *Gaz. hebd.*, 1881. — Barié. *Revue de méd.*, janvier et février 1883.

Ceux-ci sont fréquents, et très variables dans leur degré comme dans leur gravité.

Réduits au minimum, ces accidents sont constitués par de simples troubles fonctionnels du cœur : palpitations le plus souvent, ou ralentissement des pulsations, ou arythmies variées, intéressant à la fois la fréquence, le rythme et l'intensité des battements du cœur.

Un degré de plus, et la participation directe du cœur droit se décèle par le bruit de galop droit, à maximum xiphoïdien, par l'accentuation du second ton pulmonaire, par de l'anhélation et de la dyspnée d'effort.

Enfin, si les accidents arrivent à leur summum d'intensité, le cœur droit se laisse dilater et forcer, c'est l'ébauche de l'asystolie aiguë, comme dans le premier fait observé par Potain. La distension des cavités droites du cœur est rendue manifeste par l'augmentation de la matité cardiaque et la déviation de la pointe du cœur en bas et en dehors. La valvule tricuspide devient insuffisante, les jugulaires se distendent; en même temps il y a de l'oppression, de la cyanose, du refroidissement de la face et des extrémités, le pouls est petit, mou et dépressible. L'hépatique devient un véritable cardiaque, et peut succomber aux accidents asystoliques.

La physiologie expérimentale nous a, depuis peu, donné la clef de ces cardiopathies secondaires si curieuses. Les recherches d'Arloing et Morel ont montré que les excitations portées sur les voies biliaires, et en particulier sur la vésicule, produisent une vaso-constriction des artérioles et capillaires du poumon, et augmentent ainsi notablement la tension dans l'artère pulmonaire. L'arc diastaltique du réflexe appartient en entier au grand sympathique. Fr. Franck en a donné la démonstration.

Ajoutons que ces accidents cardio-pulmonaires de la lithiase s'observent surtout chez les femmes, chez les sujets à prédispositions névropathiques. Leur pronostic n'est grave que si la cause occasionnelle prolonge pendant longtemps son action, comme dans les cas d'enchatonnement d'un calcul dans le cholédoque, par exemple.

A titre très exceptionnel, on a pu voir, au cours de la colique hépatique, se produire diverses hémorragies : hémoptysie, avec congestion active de la base du poumon droit [1]; hémorragies intestinales, mortelles dans les 4 ou 5 cas publiés [2], et dues à un anévrisme de l'artère hépatique, à des lésions mécaniques de l'intestin, à des ulcérations du cholédoque et des canaux hépatiques.

Dans une série de cas, inverses de ceux que nous venons de passer en revue, et plus communs encore, le syndrome de la colique hépatique se déforme en s'atténuant, par la disparition d'un plus ou moins grand nombre de ses éléments constituants. Suivant l'expression de Trousseau, ce sont les *formes frustes* de la colique hépatique.

Le symptôme le plus inconstant, c'est l'ictère, si bien que, sur 45 cas, où l'élimination intestinale du calcul a démontré l'exactitude du diagnostic, Wolff a constaté 25 fois l'absence d'ictère. Ce sont les faits de ce genre que Beau rattachait à l'entité toute fictive de l'hépatalgie. On comprend que la résorption biliaire doive fréquemment faire défaut, pour peu qu'en traversant le cholédoque le calcul n'en efface pas complètement la lumière.

[1] Cassoute. *Bull. méd.*, 1897, p. 821.

[2] Houdry. *Les hémorragies intestinales dans la lithiase biliaire.* Thèse de Paris, 1899.

Les douleurs irradiées de la colique hépatique peuvent aussi manquer, et le malade ne se plaint que de douleurs plus ou moins aiguës, occupant le creux épigastrique, simulant les crampes de l'estomac; c'est la forme *gastralgique* de la colique hépatique, si commune que, sur 100 cas de lithiase, Sénac l'a 65 fois observée.

Le siège anormal des douleurs peut encore rendre le diagnostic plus obscur, et Cyr [1] a constaté des cas avérés de lithiase biliaire, où la douleur siégeait uniquement ou principalement en arrière, dans la région lombaire droite, simulant ainsi la colique néphrétique, ou occupant la région mammaire droite, comme une simple névralgie intercostale.

Il est certain, du reste, que les crises douloureuses dont souffrent les cholélithiasiques peuvent relever de processus très différents. La colique hépatique vraie n'en est qu'une des modalités. Pour les cas récents, à début soudain, à période intercalaire franchement indolente, c'est bien la migration calculeuse qui semble en cause. Mais chez les vieux lithiasiques interviennent des lésions secondaires capables, elles aussi, de provoquer des paroxysmes douloureux, et Riedel, Kehr, ont insisté sur le rôle de la cholécystite subaiguë ou chronique avec adhérences et brides périvésiculaires. C'est en ce sens, et étant donnée la difficulté du diagnostic différentiel, que l'on pourrait dire que la colique hépatique est un syndrome [2].

Enfin la crise hépatique peut être remplacée par des accès périodiques douloureux ou fébriles. Pendant des mois, pendant une année même, des crises quotidiennes de douleurs, au niveau de l'épigastre ou de la vésicule, ont pu simuler des accès de névralgie paludéenne, jusqu'au jour où une attaque franche, l'ictère, ou l'expulsion de calculs, montrent la nature réelle du mal.

S'agit-il d'accès fébriles, complets, ou parfois réduits au simple frisson, la périodicité peut être tout aussi parfaite et encore plus prolongée.

Cyr a observé un cas où, depuis 18 mois, tous les deux jours, à la même heure, de 4 à 5 heures du soir, survenait une crise, débutant par un malaise à l'épigastre et dans l'hypocondre droit, puis suivie de frisson et de fièvre intense. L'ensemble de la crise durait de 3 à 5 heures. Le subictère, plus accentué à la fin de chaque accès, facilitait du reste le diagnostic.

Ces accès de fièvre intermittente hépatique, symptomatiques de la lithiase, ont pour caractères habituels de se montrer surtout chez des sujets âgés, en particulier chez des femmes après la ménopause, de débuter vers la fin de l'après-midi ou dans la nuit, de ne pas s'accompagner d'hypertrophie splénique, ni de présence dans le sang des hématozoaires de Laveran, enfin de résister complètement à la quinine, tandis que le traitement régulier de la lithiase peut les faire disparaître.

C'est également à la lithiase biliaire que devront faire songer, chez les vieillards, les accès fébriles à périodicité éloignée et irrégulière, tels que les fièvres septane et octane des anciens, une fois l'intégrité des voies urinaires reconnue.

Le subictère, continu ou intermittent, sera d'un grand secours pour ces diagnostics difficiles. On devra toujours y joindre un examen minutieux des urines, et, au besoin, du sérum.

(1) J. Cyr, Causes d'erreur dans le diagnostic de l'affection calculeuse du foie. *Arch. génér. de méd.*, 1890, p. 165.

(2) A. Kauffmann. *Comment doit-on actuellement comprendre le syndrome « coliques hépatiques »*. Thèse de Paris, 1900.

Même dans les cas normaux de lithiase, en effet, le processus peut ne pas rester limité aux voies de l'excrétion biliaire, la cellule hépatique elle-même être touchée. L'urobilinurie en fait foi, comme dans un cas cité par Tissier, comme dans plusieurs faits que j'ai observés. D'après Gans, la coexistence de la colique hépatique et de la glycosurie serait fréquente, et moi-même j'ai pu constater de la glycosurie alimentaire; on voit quelle est l'importance de ces faits, non seulement pour le diagnostic, mais aussi pour le pronostic de ces lithiases frustes ou anomales.

Plus récemment, A. Gilbert et J. Castaigne [1] ont insisté sur ces faits, et sur l'arrêt inhibitoire des fonctions du foie dans la colique hépatique. Les fonctions chimiques du foie seraient assez troublées pendant et après la crise douloureuse pour que l'on pût constater des pigments biliaires anormaux dans l'urine, de la glycosurie alimentaire, de l'hypo-azoturie, de l'indicanurie, une élimination intermittente du bleu de méthylène.

Quant à la glycosurie, dont Exner avait signalé la fréquence dans la cholélithiase, elle est en réalité assez exceptionnelle, d'après les statistiques de Naunyn, de Zinn, de Rausch.

La *physiologie pathologique* de la colique hépatique est aujourd'hui assez bien connue, depuis les recherches expérimentales faites, en 1875 et 1874, par Muron, par Dujardin-Beaumetz, par Audigé, par Laborde, plus récemment par Simanowsky [2]. En voici les principaux résultats :

Un calcul est au repos, à l'état statique, pour ainsi dire, dans la vésicule; il n'irrite par son contact qu'un point toujours le même de la muqueuse, et, par cela même, ne provoque aucune réaction.

Sous une influence quelconque, il se mobilise ; la vésicule se contracte, le pousse vers l'orifice du canal cystique et l'y engage. Une fois là, le calcul est pris entre deux forces agissant en sens contraire : d'une part, le spasme propulseur de la vésicule; d'autre part, le spasme réflexe du canal cystique ou cholédoque qui tend à enrayer sa progression. Suivant que l'une ou l'autre de ces forces prédomine, ou qu'elles se contre-balancent, le calcul chemine dans le sens de la moindre pression, ou reste enclavé. Mais, comme l'excitation mécanique de la vésicule augmente notablement la sécrétion du liquide que celle-ci contient, l'énergie du spasme propulseur est en général la plus forte, et c'est vers l'intestin que s'achemine le calcul.

Mais cette migration ne peut s'accomplir sans modifier l'état anatomique des canaux cystique et cholédoque. Ceux-ci se laissent dilater, forcer presque, par le calcul, et peuvent acquérir ainsi, à la longue, des dimensions énormes, le volume d'un doigt ou même plus. On comprend avec quelle facilité se propageront, dans des canaux ainsi dilatés et chroniquement enflammés, les infections ascendantes d'origine intestinale.

D'autre part, la richesse des canaux biliaires en plexus nerveux et en cellules ganglionnaires nous explique tout l'appareil douloureux de la colique hépatique, ainsi que les phénomènes réflexes qui en dépendent.

Les expériences de Simanowsky ont, de plus, montré que les excitations souvent répétées de la vésicule biliaire ont pour résultat la dilatation et la

(1) A. Gilbert et J. Castaigne. *Soc. de biol.*, 24 octobre 1899.

(2) P. Simanowsky. Zur Frage über die Gallensteinkolik. *Zeitschrift. f. klin. med.*, t. V, p. 501.

dégénérescence du myocarde, même chez les animaux les mieux nourris. C'est la reproduction expérimentale des cardiopathies d'origine hépatique. L'irritation partie de la vésicule se transmet à l'appareil cardio-pulmonaire par les filets du sympathique, en passant par la moelle cervicale et les ganglions thoraciques supérieurs, et l'on peut admettre, avec G. Sée[1], que les troubles nutritifs du cœur résultent de la dilatation cardiaque, liée elle-même aux troubles réflexes de la circulation pulmonaire.

Par voie réflexe également, on peut voir l'excitation expérimentale de la vésicule donner lieu à des troubles de la calorification périphérique, et cela de manière inégale en des points symétriques pris à droite et à gauche. Dans certains cas, la température reste plus élevée du côté droit, probablement par action dynamogénique sur les centres thermogènes cérébraux; ainsi se trouve reproduite l'hyperthermie locale, hépatique ou axillaire, de 1° à 1° et demi, que Peter a montrée accompagner et suivre les coliques hépatiques, et dont nous verrons plus tard toute l'importance diagnostique.

Au point de vue de la *nutrition générale*, il faut distinguer deux catégories de faits :

Quand les coliques hépatiques sont peu fréquentes, très espacées les unes des autres, la santé générale se rétablit pleinement dans leurs intervalles, et les sujets, en dehors de leurs crises douloureuses, ne sont pas des malades.

Quand, au contraire, les accès sont très rapprochés, quand la lithiase provoque des *coliques hépatiques à répétition*, les conséquences sont tout autres. Épuisés par les souffrances incessantes, par ces crises qui se répètent jusqu'à deux et trois fois par mois, ne pouvant plus, et parfois n'osant plus se nourrir, les malades maigrissent, perdent leurs forces, voient toute vie sociale active leur devenir impossible. La perte de poids peut être extrême, et j'ai vu ainsi un cholélithiasique, qui en trois ans avait subi 74 crises, maigrir de 40 livres, et reprendre ensuite son poids primitif dès que le traitement médical eut enrayé les accidents[2]. La répétition des crises, si le traitement médical échoue, devient par elle seule une pressante indication opératoire.

2° L'*arrêt du calcul biliaire*[3] peut intervenir aux différentes phases de sa migration, d'où toute une série de conséquences anatomiques et cliniques.

Si le ou les calculs s'immobilisent dans la vésicule, ils peuvent arriver à en effacer la cavité; la vésicule se contracte, s'épaissit, se moule sur le calcul et arrive presque à faire corps avec lui; c'est une simple suppression d'un organe qui n'est pas indispensable à la vie.

Le calcul est-il moins volumineux, il peut venir s'engager dans l'orifice externe du canal cystique, s'y enclaver de telle sorte qu'il forme comme soupape, laisse entrer la bile et ne la laisse plus sortir. La vésicule se dilate, forme peu à peu une tumeur ovoïde, grosse comme le poing, et parfois beaucoup plus, fluctuante, ou rénitente, dure et tendue, douloureuse à la pression, formant comme une masse pesante et mobile que le malade sent parfois se déplacer quand il change de position. Si l'obturation du col de la vésicule

(1) G. Sée. La colique hépatique, physiologie pathologique et traitement. *Médecine mod.*, 11 septembre 1890 (en collaboration avec M. Jumon).

(2) A. Chauffard. Du traitement médical préventif des coliques hépatiques à répétition *Semaine médic.*, 2 janvier 1901.

(3) Mossé. *Des accidents de la lithiase biliaire*. Thèse d'agrégation, 1880.

vient à se produire, le liquide biliaire peut, par un double processus de résorption et de sécrétion, être remplacé par un liquide muqueux, presque transparent, ou par du pus, si l'infection ascendante biliaire se produit.

Dans l'autopsie que j'ai pu faire au 7e jour d'une colique hépatique, la vésicule avait conservé son volume normal, et contenait un liquide blanchâtre et filant, dépourvu de pigments et d'acides biliaires. En amont du calcul, enclavé à bloc dans le canal cystique, la muqueuse était d'un blanc rosé, elle était franchement verte en aval.

On comprend combien est grave l'ectasie biliaire ou muqueuse de la vésicule, avec tous les dangers de perforation intra-péritonéale ou de cholécystite qu'elle comporte.

L'enclavement du calcul dans le canal cystique est moins défavorable, en ce sens qu'il aboutit plus souvent à l'atrophie graduelle de la vésicule qu'à sa dilatation ou à son inflammation suppurative.

Au contraire, l'obstruction calculeuse du cholédoque est toujours chose grave. Souvent il ne s'agit pas d'un seul calcul, mais d'un nombre parfois énorme de cholélithes, que l'on trouve comme empilés dans le canal dilaté. Et, cependant, même dans ces conditions, la bile peut continuer à filtrer dans les interstices, assez librement parfois pour qu'il n'y ait pas d'ictère; le fait classique de Cruveilhier, où, sans qu'il y ait jamais eu de jaunisse, le cholédoque, la vésicule, le canal hépatique et ses principales branches étaient bourrés de concrétions calculeuses, en donne la preuve évidente.

Mais, dans la règle, l'ictère apparaît et dure autant que l'obstruction calculeuse; c'est alors le syndrome de l'ictère chronique, avec toutes les conséquences locales et générales que nous avons déjà étudiées.

La vésicule, les voies biliaires extra-hépatiques et intra-hépatiques, subissent une énorme dilatation (telle que, dans un cas de M. Raynaud et Sabourin, le canal hépatique formait avec ses deux premières divisions une vaste cavité contenant près d'un litre de liquide), se remplissent d'un liquide muqueux, décoloré ou teinté en jaune par la bile.

La tumeur biliaire se développe parfois d'une façon tout à fait insidieuse et l'amincissement progressif des tuniques de la vésicule en rend la rupture toujours menaçante.

Ces cas de tuméfaction vésiculaire dans la cholélithiase sont du reste l'exception, et Courvoisier d'abord, puis Terrier, ont bien montré que, dans la règle, chez les lithiasiques anciens, *la vésicule était atrophiée et scléreuse*, perdue parfois dans des nappes fibreuses d'adhérences avec le côlon transverse, le duodénum, le pylore, l'épiploon (1). C'est là un fait capital, un point de repère précieux pour le diagnostic différentiel des ictères chroniques : sauf exceptions, dans l'ictère calculeux chronique, *on ne sent pas la vésicule.* Son atrophie résulte, dit Terrier, « de phénomènes d'inflammation chronique des voies biliaires, se traduisant, à un moment donné, par une atrophie ou plutôt une réaction cicatricielle plus appréciable au niveau de la vésicule que partout ailleurs ».

Nous ne reviendrons pas sur les accidents, si fréquents, de cholécystite suppurée et d'angiocholite ; mais nous devons signaler le mode de retentissement

(1) JOURDAN. *De la cholédocotomie.* Thèse de Paris, 1895. — Sur 54 cas de cholélithiase où l'état de la vésicule est noté, on relève : vésicule introuvable, 5; très petite ou petite, 40; moyenne, non dilatée, 4; légèrement augmentée de volume, 3; dilatée, 1; très dilatée, 1

sur le parenchyme hépatique de l'oblitération calculeuse prolongée du cholédoque.

Les conditions sont alors à peu près les mêmes que celles que nous verrons plus tard être déterminées par la ligature expérimentale du même conduit, et la rétention biliaire chronique agit à la fois et sur les cellules hépatiques et sur le stroma conjonctif interlobulaire.

Les cellules subissent l'infiltration pigmentaire, se remplissent de granulations biliaires d'un jaune verdâtre. Cette infiltration n'est pas partout portée au même degré, et peut, en certains points, former de véritables foyers d'apoplexie biliaire. Dans les capillaires biliaires intercellulaires, on voit, sur les coupes histologiques, de petites concrétions arborescentes de biliverdine, qui forment comme autant de calculs en miniature.

Les canaux biliaires d'un certain volume, contenus dans les canaux portes, présentent une dilatation générale, cylindrique ou ampullaire, et se terminent en cul-de-sac plus ou moins près de la capsule péri-hépatique. Indépendamment des lésions plus ou moins intenses d'angiocholite, on voit peu à peu le processus inflammatoire rayonner autour des canaux biliaires, sous forme de périangiocholite, d'épaississement fibreux du tissu conjonctif des canaux et espaces portes; une véritable cirrhose se constitue. Cette cirrhose, biliaire par son processus anatomique, calculeuse par sa cause première, nous aurons plus tard à l'étudier en détail; contentons-nous de savoir actuellement qu'elle reste limitée aux régions porto-biliaires, a peu de tendance à envahir les lobules hépatiques, et forme de longues travées fibreuses péri-biliaires, d'où le nom de cirrhose columnaire qui lui a été donné.

Le mécanisme duquel relève ce processus secondaire de cirrhose hépatique est vraisemblablement complexe. Pour une part, intervient l'irritation directe produite par l'enclavement et le contact du calcul; mais ce qui agit surtout, c'est la rétention biliaire avec ses conséquences multiples : augmentation de la pression biliaire au-dessus de l'obstacle, et effort permanent contre la paroi; stagnation et épaississement de la bile, gravelle intra-hépatique, germination possible enfin des microbes venus de l'intestin, et apportés par l'infection ascendante des voies biliaires.

Cliniquement, le foie, au début, et pendant la phase de simple rétention biliaire, est uniformément hypertrophié; il déborde de un à deux travers de doigt le rebord costal, tout en restant lisse, et de consistance un peu augmentée. Peu à peu, et parfois au bout de quelques mois à peine, le volume de l'organe diminue, redevient normal, descend enfin jusqu'à l'atrophie, sans que celle-ci soit jamais très prononcée. Kelsch considère même le volume du foie comme s'écartant peu en général de la normale.

La douleur locale, spontanée ou provoquée, est minime, sauf pendant les crises aiguës ou subaiguës de colique hépatique. L'ictère varie dans les mêmes conditions, et s'accompagne de décoloration plus ou moins complète des fèces; il peut même disparaître, si, à un moment donné, les cellules hépatiques subissent à un trop haut degré les effets nocifs de la rétention biliaire, et perdent leurs aptitudes fonctionnelles. Celles-ci sont du reste constamment touchées : hypoazoturie, urobilinurie, glycosurie alimentaire et suppression de la fonction glycogénique, formation dans le foie lui-même, et élimination de cristaux de leucine et de tyrosine, tels sont les signes qui permettent de reconnaître la destruction granulo-graisseuse terminale des cellules du foie. L'insuffisance

hépatique, avec tout son cortège d'auto-intoxication, en est la conséquence.

L'autre danger de l'occlusion calculeuse du cholédoque, c'est l'infection biliaire ascendante, la cholécystite suppurée, les abcès biliaires, la fièvre intermittente hépatique. Nous n'y reviendrons pas.

Enfin, de plus rares, mais non moins graves complications, peuvent se montrer, au cours de l'obstruction calculeuse des canaux hépatiques ou cholédoque.

Le processus suppuratif peut, au niveau du hile du foie, rayonner autour des canaux biliaires enflammés, provoquer la formation de foyers de péritonite suppurée sous-hépatique, ou même d'abcès sous-phréniques droits. Nous retrouvons ces faits à propos des péri-hépatites.

De même, la veine porte peut être intéressée, dans son tronc, ou près de son sinus transverse. Dans les cas les plus simples, le calcul enclavé provoque par irritation de voisinage une pyléphlébite adhésive, ou bien, comme dans un fait de Gubler, le cholédoque rétracté au-dessous d'un calcul exerce une constriction directe sur la veine porte.

Plus fréquemment, la pyléphlébite calculeuse est suppurative, et peut relever de processus très divers. Si l'explication en est facile alors que les canaux biliaires suppurés et enflammés communiquent directement avec le tronc veineux (Lebert), il n'en va pas de même dans les cas où l'angiocholite suppurée fait défaut. L'examen histologique, en pareil cas, a montré à Quénu (1) une simple périangiocholite au niveau du point d'arrêt du calcul, et, par extension du processus inflammatoire, une périphlébite portale adjacente, avec infiltration embryonnaire de la paroi veineuse. Il n'en est pas moins curieux de voir la suppuration envahir le tronc et les ramifications intra-hépatiques de la veine porte, alors qu'elle épargne les canaux biliaires eux-mêmes, point de départ cependant de l'infection pyogénique. Quant aux symptômes de cette grave complication, nous les étudierons plus tard dans le chapitre consacré aux pyléphlébites.

Par des conditions analogues de proximité anatomique, un calcul arrêté au-dessus de l'ampoule de Vater peut comprimer le canal de Wirsung, et déterminer des lésions graves du pancréas, pancréatite suppurée ou hémorragique, nécrose graisseuse (Opie) (2).

On voit par tout ce qui précède combien est sombre le pronostic de l'occlusion calculeuse permanente du cholédoque. Qu'elle évolue lentement vers la cirrhose porto-biliaire et l'insuffisance hépatique, ou qu'elle se complique d'infection biliaire isolée ou rayonnante, la maladie n'en suit pas moins une marche fatale, à moins que l'obstacle ne disparaisse, par la migration complète ou anormale du calcul, ou par le fait de l'intervention opératoire.

5° Dans une dernière catégorie de faits, le calcul arrive bien à être éliminé, mais d'une façon anormale, par *migration hors des voies naturelles*.

Ici deux ordres de faits doivent être distingués :

A. Dans un premier groupe, se rangent tous les cas où la perforation biliaire se produit brusquement, sans lésion préalable, ulcéreuse ou non, des canaux excréteurs.

La cause nécessaire et suffisante, en pareil cas, de la rupture, c'est l'excès

(1) Quénu. Pyléphlébite suppurative, consécutive à des calculs biliaires. *Gaz. méd.*, 1878, nos 51 et 52.

(2) Opie. *The Amer. Journ. of med. sc.*, janvier 1901.

subit de la tension biliaire en amont du calcul enclavé; les parois canaliculaires se laissent forcer, et éclatent comme un ballon trop violemment insufflé.

Cet excès de tension lui-même peut se produire au cours d'une colique hépatique, nous en avons vu le mécanisme, et les faits classiques d'Andral, de Trousseau, de Murchison, en donnent la preuve clinique. Les contractions spasmodiques et expulsives de la vésicule et des parois abdominales cumulent leurs effets, et le point le plus faible du tractus biliaire, c'est-à-dire en général la vésicule elle-même, éclate sous l'effort. Exceptionnellement, on a vu se produire une rupture spontanée du foie, au cours d'une crise de colique hépatique, comme dans le cas de Pauly(1), avec douleur atroce dans le ventre, ballonnement abdominal excessif, algidité, selles involontaires, et mort dans le collapsus en deux heures.

En dehors des crises de colique hépatique, des efforts physiologiques, dus par exemple à des quintes violentes de toux, à des vomissements répétés, au travail de l'accouchement, peuvent suffire à amener la rupture biliaire. De même, à plus forte raison, pour les traumatismes directs de la paroi abdominale et de l'hypocondre droit, par coup, par pression brusque, ou par chute accidentelle. La thèse de Mossé cite de nombreux faits relatifs à ces diverses variétés étiologiques.

Une fois la rupture soudaine ainsi produite, les cholélithes tombent immédiatement dans la cavité péritonéale, accompagnés d'un épanchement de bile plus ou moins abondant. Mais quelle va être la tolérance de la séreuse, et la réaction péritonitique est-elle constante et fatale?

En fait, la péritonite diffuse suraiguë est la règle; mais elle n'est pas fatale cependant, et peut faire défaut s'il n'y a aucune infection biliaire préalable, si la bile épanchée est aseptique; si les faits cliniques de ce genre sont rares et contestables, l'expérimentation chez le chien, chez le veau, n'en a pas moins montré à R. Schwarz que la bile normale contenue dans la vésicule ne renferme pas de microbes, qu'épanchée aseptiquement dans le péritoine elle n'a aucune action phlogogène ni même simplement irritante.

De même, dans certains cas de rupture traumatique non calculeuse des voies biliaires, l'épanchement bilieux peut se produire et se renouveler dans le ventre sans qu'il se développe de péritonite. Dans un cas dû à Landerer, une série de ponctions permit de retirer de l'abdomen 27 litres de liquide bilieux en 29 jours, sans qu'il y eût aucun signe de péritonite, et la guérison fut obtenue.

La production des ruptures biliaires s'annonce par une douleur locale aiguë, déchirante, analogue à la douleur du pneumothorax. Très rapidement les signes d'un épanchement intra-abdominal d'abord peu abondant, puis plus considérable, se montrent, et le malade tombe dans l'état le plus grave : vomissements, hypothermie, facies grippé, pouls filiforme, ventre ballonné et douloureux; ou, au contraire, collapsus subit, avec frissons, et état presque typhique par intoxication aiguë. La mort ne tarde pas à terminer ces accidents; elle pourra probablement à l'avenir être conjurée, si un diagnostic précoce permet de recourir à la ressource suprême, la laparotomie.

B. Beaucoup plus fréquents que les cas de rupture biliaire sont ceux où la migration anormale du calcul succède à l'*ulcération perforante* de la vésicule ou de l'un des canaux excréteurs. Une communication anormale s'établit alors

(1) Pauly. *Lyon médical*, 24 juillet 1892

entre les voies biliaires et l'un des organes voisins ou la paroi abdominale.

Mais ces *fistules biliaires*, internes ou externes, sont rares. Des conditions assez spéciales sont nécessaires à leur production.

Avant tout, on peut poser comme règle que les fistules biliaires calculeuses sont toujours précédées de cholécystite ou d'angiocholite; cette phase préparatoire se manifeste aussi bien en clinique qu'à l'amphithéâtre, et les faits nombreux cités par Mossé en donnent la preuve. On constate de l'épaississement inflammatoire des parois de la vésicule ou du cholédoque, une ou plusieurs ulcérations irrégulières, grisâtres ou teintées par la bile, à bords saillants, plus ou moins profonds, assez parfois pour arriver jusqu'à la séreuse péritonéale et provoquer ainsi un travail de péritonite partielle adhésive.

Quand les choses en sont là, la perforation est imminente et succédera soit au moindre traumatisme, soit à l'évolution naturelle et continue de la lésion. Comme conséquence, péritonite suraiguë, s'il ne s'est pas formé d'adhérences protectrices préalables, ou fistule biliaire en un ou deux temps, comme nous le verrons bientôt.

Pour produire d'aussi graves désordres, l'arrêt seul du calcul et son contact prolongé ne suffisent pas. Combien de fois n'a-t-on pas trouvé des calculs enclavés depuis longtemps sans avoir provoqué autour d'eux de réaction inflammatoire ou ulcéreuse !

Un autre facteur doit intervenir, c'est l'infection biliaire. Il en va ici comme pour les appendicites et typhlites perforantes, où Talamon a démontré que le corps étranger ne joue qu'un rôle indirect : par son contact il entrave la circulation et, par suite, la vitalité des parois de l'appendice ; mais l'action vulnérante principale est due à la pullulation des microbes intestinaux dans l'épaisseur de ces parois privées de leur résistance vitale.

De même pour les calculs biliaires : normalement, ils sont aseptiques, et n'agissent que mécaniquement par leur contact; mais, si les voies biliaires sont infectées et laissent pulluler les staphylocoques ou les streptocoques, ceux-ci trouveront au niveau même du calcul enclavé les conditions les plus favorables à leur pullulation et à l'envahissement pariétal. La virulence microbienne s'exalte, de plus, dans la *cavité close* formée au-dessus du calcul oblitérant, suivant la loi établie par Dieulafoy pour l'appendicite.

Le rôle du calcul peut si bien n'être qu'indirect que la perforation peut ne pas se faire au niveau du point d'enclavement : ainsi Spillmann l'a vue siéger sur le canal cystique, alors que le calcul était arrêté dans l'ampoule de Vater.

Les faits si curieux recueillis par Dupré d'infection biliaire par le bacille d'Eberth nous expliquent que, chez les lithiasiques atteints de fièvre typhoïde, la suppuration et l'ulcération de la vésicule sont toujours à redouter, le bacille typhique pouvant à lui seul être nettement pyogène.

Le siège des fistules biliaires est très variable, et, suivant qu'elles aboutissent à la paroi abdominale ou dans l'un des organes creux de l'abdomen, on peut établir une première subdivision, en fistules biliaires cutanées et fistules biliaires internes.

Les *fistules biliaires cutanées* sont assez fréquentes pour que Mossé ait pu dans sa thèse en recueillir 121 cas publiés. Elles sont le plus souvent précédées et préparées par une cholécystite suppurative; celle-ci provoque autour d'elle des adhérences péritonéales et pariétales, puis, peu à peu, la vésicule s'ulcère, et un nouveau foyer purulent se développe, intra-péritonéal d'abord, si l'ouverture se

fait dans une loge de péritonite enkystée, sinon, dans l'épaisseur même des parois abdominales.

Ce double processus d'ulcération cystique et de phlegmon pariétal se fait lentement, parfois en plusieurs mois, et s'accompagne de douleurs profondes, puis plus superficielles, dans la région de la vésicule, d'une tuméfaction irrégulière, d'un empâtement souvent assez mal circonscrit. Puis la paroi abdominale est soulevée par une collection de plus en plus nettement fluctuante, enfin l'ouverture spontanée au dehors se produit.

Le siège de la perforation se trouve situé le plus souvent au-dessous des fausses côtes droites, ou dans la région ombilicale, parfois à l'ombilic même; exceptionnellement dans des régions bien plus éloignées, au-dessus du pubis, ou même vers le pli inguinal.

L'orifice est d'abord petit, à parois cutanées minces et décollées. Mais celles-ci deviennent bientôt plus épaisses, fongueuses, renversées au dehors en cul de poule, ou au contraire déprimées en entonnoir.

Au moment de l'ouverture spontanée ou chirurgicale de l'abcès, il s'écoule un flot de pus phlegmoneux ou verdâtre; puis, les jours suivants, le liquide change peu à peu d'aspect, se montre de plus en plus bilieux, se compose enfin de bile presque pure. La fistule biliaire cutanée est alors définitivement constituée, et chaque jour s'écoule une quantité de bile variable, parfois très abondante, et pouvant aller jusqu'à un litre par 24 heures.

Quant aux calculs, leur expulsion au dehors est assez facile s'il s'agit de cholélithes petits et ayant cheminé jusque dans le phlegmon pariétal; elle se fait peu à peu, et l'on en a vu plus de cent sortir ainsi d'un orifice fistuleux.

Mais s'il existe, dans la profondeur, des clapiers intra-péritonéaux, si le trajet fistuleux est irrégulier, anfractueux, coudé et sinueux, si les calculs sont de grandes dimensions, alors la phase d'élimination devient singulièrement prolongée et périlleuse. L'exploration au stylet doit être interdite; elle expose à rompre des adhérences, à provoquer une péritonite parfois mortelle ou des accidents de pyohémie.

Une fois les calculs éliminés, la fistule cutanée se guérit souvent d'elle-même peu à peu, mais très lentement parfois et certains malades peuvent, pendant des années, conserver une fistulette biliaire.

Dans les cas moins heureux, si un ou plusieurs calculs restent retenus, la sécrétion purulente et biliaire continue à être rejetée, et de nombreuses complications restent possibles : érythème érosif de la lèvre inférieure de la plaie, infection érysipélateuse ou même pyémique, foyers phlegmoneux de voisinage.

Quand il existe de l'ictère, celui-ci diminue puis disparaît, une fois que l'établissement de la fistule cystico-abdominale a fait cesser la rétention biliaire. Quant à l'état général des malades, il s'améliore si la fistule biliaire ne passe pas à l'état chronique. Mais si la perte quotidienne de bile est abondante et se prolonge pendant des mois, l'appauvrissement de l'organisme se produit, et s'accompagne d'un véritable marasme par trouble des fonctions digestives et défaut d'utilisation de la bile. Une malade de Bouchard perdit ainsi, en six mois, 15 kilogrammes de son poids. — La mort peut être le résultat de cette cachexie croissante

On voit quelles éventualités incertaines et toujours menaçantes comporte l'ouverture au dehors des fistules biliaires.

Aussi les *fistules biliaires internes* sont-elles en général plus favorables.

Ici, dans la grande majorité des faits, c'est *du côté du tractus gastro-intestinal* que s'ouvre la perforation (65 cas recueillis par Mossé), soit par communication directe, bimuqueuse, soit avec interposition d'un foyer de péritonite purulente enkystée. Dans le premier cas l'évacuation des calculs est facile, et la fistule se guérit assez vite. Dans la seconde alternative, les clapiers se vident souvent mal, et n'arrivent que très lentement à se cicatriser.

L'évolution symptomatique est souvent très obscure. Dans une première période, se montrent les douleurs, la fièvre, la tuméfaction profonde de la cholécystite initiale. Dans un cas que j'ai observé, le malade avait parfaitement la sensation d'un corps dur, globuleux, pesant, se déplaçant dans les différents mouvements, et occupant la région sous-hépatique. Puis, à un moment donné, brusquement, survint une douleur déchirante et profonde, et, en quelques heures, la malade rendit plus d'un litre de bile mélangée de pus, en même temps que se montraient des symptômes graves de collapsus.

A cette première décharge peut succéder une phase d'accalmie; mais, si l'orifice bimuqueux s'oblitère, la vésicule peut se remplir de nouveau jusqu'au moment où une nouvelle débâcle se produit, s'accompagnant de la disparition brusque de la tumeur biliaire.

En même temps que s'établit la perforation, on peut voir survenir des vomissements, du péritonisme, et même, comme dans un cas de Frerichs, une hématémèse et du melæna.

Tous les accidents disparaissent souvent avec l'arrivée du calcul dans l'intestin, et, si la perforation se cicatrise, la guérison spontanée est obtenue. Mais que de complications possibles dans le présent et dans l'avenir! Infections biliaires d'origine intestinale, avec les grands accès symptomatiques de la fièvre intermittente hépatique, et tous les dangers des angiocholites suppurées ou même de l'infection purulente; rétrécissement cicatriciel, fibroïde, des voies biliaires ulcérées, et ictère chronique; voilà les deux complications les plus à craindre.

Mais les calculs eux-mêmes, une fois parvenus dans l'intestin, peuvent rester encore une cause de dangers.

S'ils sont très volumineux, ils peuvent cheminer difficilement le long du tractus intestinal, s'arrêter en route dans l'intestin grêle, ou contre les parois de la valvule iléo-cæcale, et devenir ainsi une cause d'*obstruction intestinale*.

De cet accident les exemples sont aujourd'hui assez nombreux [1], et il semble que l'obstruction lithiasique de l'intestin présente quelques caractères assez spéciaux.

Elle survient en général chez des sujets déjà âgés et qui souvent n'ont pas, dans leurs antécédents, d'accès francs de colique hépatique. Son début est souvent précédé de coliques douloureuses, d'occlusions avortées, correspondant aux différentes étapes du calcul, jusqu'au jour où les signes francs d'obstruction se montrent, avec les douleurs souvent atroces, les vomissements bilieux puis fécaloïdes, l'arrêt des matières, le facies péritonéal, le collapsus des septicémies intestinales. Sous l'influence d'un purgatif, et parfois au bout de 7 à 8 jours seulement, les accidents cessent tout à coup, pour reparaître parfois de nouveau un peu plus tard, ou définitivement si le calcul est expulsé au dehors. Cette allure lente, irrégulière, par étapes, est assez fréquente pour

[1] DAGRON (Thèse de Paris, 1891) compte 140 cas d'obstruction intestinale par calculs biliaires, et L. GALLIARD (*Presse médicale*, 1895, p. 185) porte à 225 le nombre de cas publiés.

acquérir par cela même une grande valeur clinique. Dans un cas de Moore, par exemple, trois mois et demi s'écoulèrent entre la perforation de la vésicule et l'expulsion anale des cholélithes.

Dès que le calcul a 3 centimètres de largeur (Naunyn), il peut devenir cause d'occlusion, mais non dans tous les cas, et l'on a vu de volumineux calculs être expulsés par l'anus sans accident. Dans d'autres cas, l'obstruction peut être provoquée par des calculs moins gros, mais *agglomérés*, et une malade de Piéchaud guérit à la suite d'une débâcle où furent rendus 26 calculs.

Les cholélithes semblent s'arrêter en des lieux d'élection, dernière portion de l'iléon, valvule de Bauhin, *S* iliaque, rectum. Ils se fixent et font obstacle non seulement par leur masse, mais surtout par *spasme intestinal*, par tétanisation réflexe de la tunique musculaire qui les enchatonne parfois comme entre deux véritables sphincters (Thiriar).

Enfin, des dépôts secondaires, pigmentaires, stercoraux, ou calcaires, peuvent, pendant le séjour intestinal, accroître le volume des cholélithes.

Le dernier temps, lui-même, du processus peut être rendu difficile et douloureux à cause du volume extrême du calcul; quand il est gros comme un œuf de poule, par exemple, c'est d'un véritable accouchement rectal qu'il s'agit.

Dans quelques cas, on a pu, par la palpation abdominale, sentir le corps étranger, en apprécier le siège, et même le cheminement sous l'influence de manœuvres de massage, manœuvres dangereuses, du reste, et dont il faut s'abstenir.

Pour les calculs peu volumineux, un nouveau danger est possible : ils peuvent s'engager dans l'appendice, en amener la perforation, et, à la suite, tous les dangers d'une péritonite suraiguë, ou d'un phlegmon stercoral de la fosse iliaque droite, ou de la paroi abdominale. On a vu ainsi des calculs être éliminés au-dessus du pli inguinal droit.

Le pronostic des iléus lithiasiques est des plus graves, puisque la statistique de Dufourt donne une mortalité de 56 pour 100, celle de Courvoisier de 44 pour 100.

Le traitement opératoire, le seul à employer, donne une mortalité d'environ 33 pour 100 (L. Galliard) et a d'autant plus de chances de succès qu'il sera institué de meilleure heure.

Tout ce que nous venons de dire s'applique à l'élimination gastro-intestinale, en général, des calculs biliaires. Reste à voir vers quels segments du canal digestif peut se produire la perforation.

L'ouverture dans l'estomac est très exceptionnelle; Mossé n'a pu en réunir que 5 cas, et il ne faudrait pas attribuer, *a priori*, à une fistule gastrique les faits un peu plus nombreux où des calculs biliaires ont été rejetés par vomissement, les contractions antipéristaltiques du duodénum pouvant permettre aux cholélithes de franchir l'anneau pylorique.

Vers le duodédum, l'ulcération des voies biliaires est bien plus fréquente, et, si l'on doit considérer comme exceptionnel un fait de Frerichs de fistule duodéno-cholédoque, on compterait facilement une cinquantaine de cas publiés de fistules cystico-duodénales. L'intimité des rapports anatomiques entre les deux réservoirs explique cette fréquence relative.

Les fistules cystico-coliques sont plus rares, et font communiquer la vésicule avec l'angle droit du côlon, ou l'extrémité droite du côlon transverse. Le cancer de la vésicule lithiasique constitue une prédisposition spéciale à ce

mode de perforation, puisqu'il existait dans 6 cas sur 9 observés par Murchison.

Enfin, dans quelques cas, l'ulcération peut faire communiquer la vésicule à la fois avec le côlon et le duodénum.

On conçoit combien, en clinique, le diagnostic différentiel de ces diverses localisations fistuleuses est difficile à établir. Tout au plus peut-on arriver à quelques présomptions en tenant compte de l'existence ou non de vomissements bilieux, du caractère plus ou moins précoce ou tardif de la débâcle bilieuse, de la coexistence d'une hématémèse, ou d'un melæna.

Des travaux récents ont montré que des accidents gastriques graves, et notamment la *sténose pylorique*(1) pouvaient venir compliquer la cholélithiase. Bouveret en a décrit et interprété les premiers cas. Des conditions anatomiques différentes peuvent intervenir. Tantôt il y a simplement compression pylorique par action directe de calculs contenus dans la vésicule ou le cholédoque; tantôt, et plus fréquemment, la péri-cholécystite chronique agit comme cause sténosante extrinsèque, par étranglement scléreux ou par coudure pyloro-duodénale. D'après Bouveret, le décubitus horizontal atténue les accidents, dont l'origine ne peut être suspectée que par la nature de la cholélithiase antérieure et la constatation, parfois possible, d'une masse indurée et profonde dans la région sous-hépatique.

En cas de fistule vésiculo-gastrique, des calculs peuvent être rendus par vomissements. Un des cholélithes peut même s'arrêter au niveau du pylore, y être enclavé par spasme de l'anneau musculeux, et devenir cause directe d'occlusion pylorique(2).

Pour en finir avec les migrations anormales des calculs du côté des organes digestifs, nous ne ferons que mentionner l'ouverture des voies biliaires dans le parenchyme hépatique, nous retrouverons ces faits à propos des abcès du foie.

Du côté du péritoine lui-même, l'ulcération peut s'ouvrir dans une loge de péritonite enkystée, et souvent alors ce n'est que la première étape d'une migration ultérieure vers la paroi abdominale ou vers l'intestin, ou dans la cavité même du péritoine, si des adhérences antérieures ne la protègent pas. On observe alors l'ensemble des symptômes et des lésions qui accompagnent la péritonite diffuse aiguë par perforation. Une douzaine d'observations de ce genre ont été publiées.

Encore plus exceptionnels sont les cas où la fistule calculeuse vient s'ouvrir dans la veine porte; à peine en existe-t-il trois ou quatre cas authentiques, véritables trouvailles d'autopsie plutôt que faits cliniques.

Parmi les migrations descendantes des cholélithes, on peut encore mentionner un cas de Franck, où, après adhérences préalables de la vésicule et de l'utérus gravide, l'élimination calculeuse se fit par le vagin; quelques faits, cités par Mossé, où la vésicule vint s'ouvrir soit dans le bassinet du rein droit, soit dans la vessie, directement ou par l'intermédiaire d'une poche de péritonite enkystée.

Quant aux migrations ascendantes, tendant à l'élimination pleurale ou bronchique des cholélithes, elles sont également des plus rares. Elles peuvent se produire de deux manières : ou bien à la suite d'un abcès sous-hépatique et sus hépatique, ou comme conséquence d'un abcès biliaire parenchymateux du foie.

(1) MARCHAIS. *Du rétrécissement du pylore d'origine biliaire.* Thèse de Paris, 1898

(2) MANGOURD. *Obstruction du pylore par calculs biliaires.* Thèse de Paris, 1898. — FLEISCHAUER. *Deutsche med. Woch.*, 27 avril 1899.

Suivant la rapidité du processus, et l'existence ou non d'adhérences pleuro-pulmonaires, on voit évoluer une pleurésie purulente aiguë, à liquide parfois teinté de bile, ou une vomique de médiocre abondance, accompagnée de l'apparition des signes d'un pyo-pneumothorax sous-phrénique droit.

IV

Après cette longue revue des innombrables accidents qui menacent les lithiasiques, on comprend combien LE DIAGNOSTIC doit souvent présenter d'incertitudes ou de difficultés. Les éventualités cliniques possibles sont si diverses, les causes d'erreur si nombreuses, que nous ne pouvons qu'envisager les principaux groupes de faits dans leur ensemble.

A. Il n'y a pas eu de colique hépatique franche, à peine quelques-unes de ces crises pseudo-gastralgiques qui sont si communes, surtout chez la femme, ou quelques troubles digestifs aigus, avec vomissements bilieux survenant quelques heures après le dîner. Même dans ces cas frustes, on peut souvent soupçonner la lithiase biliaire, pour peu que l'on songe à en rechercher les stigmates. La palpation permet de provoquer une douleur sourde, profonde, localisée au niveau de la vésicule biliaire, et c'est là un signe de première importance. Souvent même on peut palper directement la vésicule, en sentir la saillie globuleuse et rénitente, et Willemin a montré la valeur de ce signe comme phénomène prémonitoire de l'attaque de colique hépatique. Beaucoup plus exceptionnellement, la palpation peut produire la collision de calculs multiples contenus dans la vésicule, et cette crépitation calculeuse est tout à fait pathognomonique.

En dehors de ces signes directs, la séméiologie chimique elle-même atteste une lésion du foie, et dans plusieurs cas de ce genre j'ai constaté de l'urobilinurie et de la glycosurie alimentaire.

On devra encore penser à la lithiase biliaire quand des accès fébriles pseudo-intermittents se montreront sans cause connue, sans lésions urinaires, surtout chez les vieillards.

B. Au moment de la crise de colique hépatique, si le tableau clinique est complet, l'hésitation ne sera guère possible. Le siège et les irradiations des douleurs, l'absence de modifications urinaires, permettront le diagnostic différentiel avec la colique néphrétique du rein droit; la coexistence assez fréquente, chez le même sujet, des deux lithiases peut cependant être une véritable cause d'erreur.

Comme causes d'erreur fréquentes, il faut compter avec les crises douloureuses d'origine intestinale, localisées à l'angle du colon droit, dans l'entérite muco-membraneuse, dans l'entérite sableuse (Dieulafoy). L'examen méthodique des fèces permettra seul le diagnostic.

Dans la colique de plomb, la rétraction du ventre, l'attitude des sujets, le soulagement des douleurs par la large pression en surface sur l'abdomen, les stigmates du saturnisme enfin, guideront le diagnostic.

Les empoisonnements aigus par les agents caustiques ou irritants peuvent simuler la colique hépatique ; mais on les reconnaîtra au début immédiat des accidents, à la douleur uniquement stomacale et médiane, aux caractères spéciaux des matières vomies.

[CHAUFFARD]

L'exploration méthodique des températures locales peut, dans les cas douteux, être d'un grand secours, et Peter a montré que, dans la colique hépatique, l'hyperthermie locale était la règle, et pouvait dépasser d'un degré la température axillaire du même côté.

La survenance plus ou moins rapide de l'ictère ou de la cholurie donne comme sa signature à la colique hépatique. Mais on ne devra jamais oublier que c'est là un phénomène inconstant, dont l'absence ne suffit jamais à infirmer le diagnostic de lithiase biliaire.

C. L'ictère lithiasique chronique n'implique pas toujours l'obstruction calculeuse du cholédoque; ainsi, dans un cas opéré et guéri par Terrier [1], il n'y avait de calculs que dans la vésicule et le canal cystique, et l'ictère était permanent depuis plus de six mois, probablement par cholédocite, ou par compression du cholédoque. La première selle colorée fut rendue le onzième jour après la cholécystectomie.

Nous devons dire un mot du diagnostic, souvent difficile, de la tumeur biliaire. Si celle-ci est d'un volume moyen, grosse comme une orange, par exemple, on peut en général reconnaître ses connexions avec le foie, mais, en l'absence d'autres signes directs de lithiase, on pourra toujours hésiter avec un kyste hydatique pédiculé de la face inférieure du foie, jusqu'à la ponction ou à l'incision exploratrice.

Rappelons que, pour explorer une vésicule biliaire, il faut toujours recourir à la *palpation bimanuelle*, exactement comme pour rechercher le ballottement rénal. Et, de fait, il y a là matière à une erreur que j'ai vu plusieurs fois commettre; on peut prendre une vésicule dilatée pour un rein droit abaissé, les deux tumeurs ayant même siège sous-hépatique et forme un peu analogue. Mais le rein un peu ectopié est moins douloureux, réductible; son grand axe perceptible est allongé de haut en bas et de dehors en dedans; tandis que la vésicule est fixe, plus superficielle, franchement douloureuse à la pression, et son grand axe est antéro-postérieur, directement saisi entre les deux mains exploratrices.

On n'oubliera pas que l'on pourrait prendre pour une vésicule dilatée une déformation spéciale du bord inférieur du lobe droit qui accompagne fréquemment la lithiase biliaire. Déjà figurée par Cruveilhier dans son Atlas d'anatomie pathologique, observée dans un cas par Trousseau, cette déformation a été récemment étudiée de nouveau; Riedel [2] l'a décrite sous le nom d'appendice linguiforme, et, dans 6 cas de lithiase biliaire, l'a vue coïncider 4 fois avec une grosse vésicule, et 2 fois exister seule. F. Glénard a constaté les mêmes faits, et insiste sur le siège de prédilection de cette hypertrophie locale au niveau du lobe carré. J'ai également constaté bien des faits de ce genre.

Cette sorte de protubérance hypertrophique de la partie moyenne du rebord hépatique est rénitente, lisse, un peu douloureuse à la pression. Elle dépend bien directement de la cholélithiase, car, une fois la vésicule vidée et le calcul expulsé, elle s'efface et disparaît assez rapidement.

Si la tumeur biliaire prend de plus amples proportions, elle n'en devient que plus difficile à distinguer des autres collections liquides enkystées de l'abdomen. Dans un cas récent de Terrier, la présence d'un calcul enchatonné dans le canal cystique avait, en six mois, amené une dilatation telle de la vésicule

(1) TERRIER. *Acad. de méd.*, 30 septembre 1890.
(2) RIEDEL. *Berl. klin. Woch.*, 1888, nos 29 et 30.

biliaire que la ponction donna issue à 24 litres d'un liquide non filant, de couleur gomme-gutte. On comprend combien sera toujours difficile le diagnostic de cas aussi exceptionnels.

Le ***pronostic*** de la lithiase biliaire est absolument individuel, et ne peut guère s'étudier d'une manière générale. Si les complications possibles sont aussi nombreuses que graves, il faut bien ajouter qu'elles ne surviennent le plus souvent que dans les cas de lithiase ancienne, tardivement reconnue ou soignée. Ces complications doivent devenir de plus en plus rares, à deux conditions : d'abord, que l'on établisse d'aussi bonne heure que possible le diagnostic et le traitement médical de la lithiase; et puis que, dans les cas graves ou compliqués, on n'hésite pas à demander à l'intervention chirurgicale un secours que la thérapeutique interne seule est impuissante à donner.

V

C'est dire que le traitement de la lithiase biliaire doit, suivant les cas, relever des méthodes médicales ou opératoires.

1° Le traitement médical de la colique hépatique doit se proposer pour but de calmer les phénomènes douloureux, réactionnels et réflexes, provoqués par la migration du calcul, tout en ne mettant pas obstacle à cette migration puisqu'elle constitue le processus naturel de guérison de la maladie.

Les indications ne sont pas les mêmes suivant que la colique hépatique est imminente ou réalisée.

Dans le premier cas, alors, par exemple, que chez un lithiasique on trouve la vésicule distendue et douloureuse, on doit s'efforcer de rendre plus facile et plus abondant l'écoulement de la bile dans l'intestin, et en même temps d'émousser la sensibilité morbide des voies biliaires.

Pour répondre à cette dernière indication, l'éther amylvalérianique, à la dose de 4 à 6 capsules par jour, rend de réels services. Mais plus importante encore est l'administration des cholagogues.

Les expériences de Rutherford, de Prévost et Binet, de Lewaschew, de Rosenberg, faites sur les chiens à fistule biliaire, nous ont montré à la fois le peu d'efficacité de certaines préparations classiques, telles que le remède de Durante, et l'action très énergique au contraire d'autres substances, telles que la bile, le salicylate de soude, l'huile d'olives.

La bile de bœuf a été administrée sous forme de pilules, mais c'est un médicament d'un emploi peu pratique, et qui a en outre le grave inconvénient de de rendre la bile sécrétée plus épaisse, moins fluide.

Au contraire, le salicylate de soude, à la dose de 2 à 5 grammes par jour, augmente notablement la bile sécrétée, la fluidifie, et en rend ainsi l'écoulement plus facile. En outre, ce médicament s'élimine en partie par les voies biliaires, et, par son action de passage, produit une double action bienfaisante : il agit comme analgésique local, et comme antiseptique des voies biliaires. C'est à lui qu'on devra recourir tout d'abord, non seulement dans les cas simples de lithiase biliaire, mais encore et surtout dans les cas compliqués d'infection angiocholitique. Je l'ai souvent employé avec les meilleurs résultats.

L'huile d'olives est un remède populaire et empirique, employé depuis longtemps contre la cholélithiase, en Italie et dans le Levant. Remis en honneur

il y a quelques années à la Nouvelle-Orléans, l'huile fut administrée à doses massives, 400 grammes en deux fois, à demi-heure d'intervalle; l'expulsion de très nombreux calculs en était, disait-on, le résultat constant. Avec Dupré [1] j'ai repris la question, et une série d'observations cliniques et d'expériences nous ont conduits aux conclusions suivantes. Dans la lithiase biliaire, en cas de crise imminente, ou dans l'état de crise constitué par une série d'attaques se répétant à courts intervalles, l'huile d'olives administrée à hautes doses, de 200 à 400 grammes, amène souvent une amélioration remarquable; les douleurs s'atténuent ou s'éloignent, puis disparaissent, l'ictère s'efface, la vésicule se vide. Et cependant l'expulsion de calculs biliaires est, en pareil cas, exceptionnelle; on trouve dans les fèces des concrétions olivaires, demi-transparentes, analogues à de la cire blanche ou verdâtre, friables sous le doigt; mais l'analyse chimique a montré à Villejean qu'il ne s'agissait pas de cholélithes, mais bien de résidus d'huile indigérée, d'un mélange de graisses neutres et d'acides gras libres.

Comme de plus l'expérience sur le cadavre ou chez les animaux ne permettait nullement de constater l'ascension directe de l'huile d'olives dans les voies biliaires, force était bien d'admettre que c'est comme cholagogue qu'agissait le médicament.

Les recherches de Rosenberg en ont donné la démonstration.

D'après cet auteur, l'accroissement de la sécrétion biliaire commence de 30 à 45 minutes après l'ingestion de l'huile, et la bile ainsi sécrétée en excès est en outre remarquablement fluide.

J'ajoute que la médication est mieux supportée qu'on ne le croirait [2], et paraît en tout cas absolument sans danger.

Si malgré l'emploi des moyens précédents la crise douloureuse survient, ou si l'on n'intervient qu'à ce moment, d'autres médications, d'un effet plus immédiat, s'imposent.

Il faut, avant tout, calmer la douleur; rien ne vaut, à ce point de vue, une injection de morphine, qui, en quelques minutes, fait succéder le bien-être à d'atroces souffrances.

Moins certainement efficace, souvent utile cependant, est l'administration de l'antipyrine, par la bouche, ou par la voie sus-cutanée; il en va de même pour les lavements au chloral, pour les inhalations de chloroforme. Les bains chauds prolongés, les applications locales sédatives, constituent des auxiliaires qu'il ne faut pas négliger.

Ce qu'il ne faut pas faire, en revanche, c'est suivant l'observation très juste de G. Sée, de réveiller le péristaltisme intestinal et biliaire au moyen d'un purgatif intempestif. Le repos général et local s'impose.

2° Une fois la crise douloureuse passée, le vrai traitement médical de la lithiase commence. Il est essentiellement préventif et se propose d'empêcher la formation ou l'accroissement des cholélithes, aussi bien que d'en provoquer la fragmentation, la dissolution ou le rejet, et en même temps d'analgésier les voies biliaires, d'en diminuer l'excitabilité réflexe, d'en empêcher l'infection secondaire.

[1] A. Chauffard et E. Dupré. *Soc. méd. des hôp.*, 12 octobre 1888.

[2] Chez les malades qui manifestent une trop grande répugnance pour la médication, l'ingestion de l'huile au moyen du tube de Debove donne les meilleurs résultats. E. Willemin a récemment (1891) préconisé le traitement par l'huile d'olives au cours même de la crise douloureuse; l'arrêt presque immédiat de celle-ci serait fréquent.

Pour atteindre ce but, nous disposons de trois ordres de moyens.

Tout d'abord le *traitement intercalaire*, qui doit être réglé, méthodique, et prolongé, et dont j'ai depuis longtemps donné les indications [1]. Chaque mois, systématiquement, et parfois pendant une à deux années consécutives, on donnera 20, puis 15, puis 10 jours par mois, en trois fois, aux repas, une quantité de 1 gramme à 1 gr. 50 de salicylate de soude, de 1 à 2 grammes de benzoate de soude ou de sel de Carlsbad, suivant les cas. Les perles d'huile de Harlem, données tous les 8 à 10 jours, compléteront ce traitement médicamenteux qui, presque toujours, diminue le nombre et l'intensité des crises, et souvent en amène la cessation.

D'autre part, le cholélithiasique doit être soumis à des règles d'hygiène, dont voici les grandes lignes, telles que Bouchard les a tracées.

Repas espacés, réguliers et peu copieux; quantité strictement nécessaire de viandes, de graisses et d'aliments féculents ou sucrés; éviter les substances riches en cholestérine, telles que les cervelles, le boudin, les jaunes d'œuf; légumes verts et fruits à volonté. Pas de boissons gazeuses, sucrées, ou fortement alcooliques; éviter les eaux séléniteuses.

Vie active et au grand air, exercices physiques, stimulations cutanées.

Enfin, cures thermales, qui rendent ici les plus précieux services. Ce sont surtout les eaux chaudes, à sels neutres et alcalins, dont une expérience séculaire a démontré l'efficacité.

Parmi ces stations, Vichy peut revendiquer à bon droit le premier rang. Sans entrer ici dans le détail du traitement thermal, disons que c'est la source de la Grande Grille qui est le plus souvent employée sur place. Sous l'influence de la cure, dès les premiers jours, l'appétit reparaît et les digestions se régularisent; souvent vers le huitième ou dixième jour, une crise de colique hépatique, franche ou ébauchée, se produit, et un peu plus tard les phénomènes de saturation thermale, avec fatigue, sensibilité hépatique, etc.

Mais, si les résultats immédiats ne semblent pas toujours favorables, il en va autrement des résultats consécutifs. Dans la règle, le lithiasique, qui a fait à Vichy une cure bien conduite et opportune, ne tarde pas à en retirer un grand soulagement. Les crises sont beaucoup plus rares, et moins intenses; une malade, par exemple, que j'avais envoyée à Vichy venant d'avoir 27 crises en 14 mois, n'en eut plus que trois petites pendant l'année qui suivit sa première cure.

Au même rang presque que Vichy, et particulièrement indiquées chez les sujets pléthoriques, obèses, ou à constipation habituelle, on peut placer Carlsbad ou Marienbad.

Enfin pour ne citer que les principales autres stations, Pougues, Vittel, Capvern, peuvent rendre de réels services.

Quelle que soit la station choisie, la cure doit être répétée plusieurs années de suite; en aucun cas elle ne saurait dispenser de l'hygiène alimentaire et corporelle que nous avons indiquée.

3° Pour la majorité des cas simples, non compliqués, l'application des règles précédentes de thérapeutique et d'hygiène suffit à donner les meilleurs résultats. Mais il n'en va toujours ainsi, et le malade peut être mis en danger, ou par la répétition incessante des crises douloureuses, ou par l'atteinte portée à

[1] A. CHAUFFARD. Traitement de la lithiase biliaire. *Traité de thérapeutique* de A. ROBIN, fasc. 15, p. 685. Paris, 1898.

à son état général, ou par le fait d'une complication ou d'une évolution anormale de sa lithiase.

Que faire en pareil cas? Jusqu'à ces dernières années, la réponse était toute négative; notre limite d'action, dans ces cas malheureusement trop fréquents, était atteinte.

Aujourd'hui nous sommes mieux armés parce qu'il s'est créé une *chirurgie hépatique*; née d'hier, elle compte déjà les plus beaux succès; nous devons au moins en préciser ici les indications.

A quel moment, dans quelles conditions doit-on songer à un traitement chirurgical? Pas dans les cas simples, évidemment. Mais qu'un sujet soit tourmenté, malgré un traitement régulier, par d'incessantes crises à répétition; qu'il maigrisse, perde l'appétit et les forces; que la vésicule et les voies biliaires s'enflamment et menacent de suppurer; qu'un enclavement calculeux persistant oblitère le cholédoque, et fasse durer depuis déjà plusieurs mois un ictère chronique; qu'une fistule biliaire se produise dans des conditions défectueuses de guérison; eh bien, dans ces différents cas, c'est au chirurgien de parer aux accidents, d'amener une guérison qui se dérobe au traitement purement médical.

Trois opérations chirurgicales peuvent être pratiquées, et chacune d'elles a ses indications spéciales.

L'une, la plus simple, consiste à faire la taille de la vésicule biliaire pour en extraire les calculs, à suturer ensuite les lèvres de l'incision vésiculaire aux bords de l'incision cutanée. On crée ainsi une fistule biliaire externe, dont la guérison ultérieure est facile à obtenir. C'est la *cholécystotomie*.

La *cholécystectomie* (1) plus radicale, consiste à pratiquer purement et simplement la résection de la vésicule. Celle-ci, simple organe de perfectionnement physiologique, n'est nullement indispensable, et son ablation n'entraîne après elle aucun trouble de l'assimilation intestinale.

Les deux opérations semblent de gravité à peu près équivalente, et leur mortalité, déjà faible, ne fera certainement que s'atténuer. Mais leurs indications ne sont pas les mêmes.

S'agit-il simplement de calculs contenus dans une vésicule non enflammée, ou enclavés dans le canal cystique et ayant déterminé la tumeur biliaire, les voies biliaires intra-hépathiques semblent-elles saines, c'est à la cholécystectomie que l'on donnera la préférence. Supprimer le siège de prédilection des calculs, c'est bien probablement empêcher par cela même toute récidive ultérieure.

Mais s'il y a de la cholécystite, si les accès significatifs de la fièvre intermittente hépatique décèlent une angiocholite profonde; ou si l'on soupçonne la présence de sable biliaire dans les canaux intra-hépatiques, alors la cholécystotomie doit être préférée. On ne risque pas, avec elle, d'enfermer, suivant une locution populaire, le loup dans la bergerie; de laisser s'aggraver, hors de portée, l'infection ascendante des voies biliaires. Mieux vaut créer la fistule cutanée, toujours perméable, et directement accessible aux méthodes antiseptiques.

C'est encore à la cholécystotomie que l'on recourra, si des adhérences trop étendues et trop serrées reliaient la vésicule aux organes voisins.

La troisième opération curative de la chirurgie hépatique actuelle, c'est la *cholécystentérostomie* (2). Elle consiste à aboucher directement la vésicule biliaire

(1) F. Calot. *De la cholécystectomie.* Thèse de Paris, 1890.
(2) V. Delagénière. *De la cholécystentérostomie.* Thèse de Paris, 1890.

dans un des segments de l'intestin, qu'il s'agisse, suivant les cas ou les convenances opératoires, du côlon, du duodénum ou de l'intestin grêle. Ici, l'indication clinique est des plus nettes, c'est l'opération curative applicable aux oblitérations calculeuses du cholédoque. Si, après la laparatomie exploratrice, on ne peut atteindre ou retirer le calcul enclavé, il n'y a pas d'autre moyen de rétablir le cours de la bile dans l'intestin, de faire cesser l'ictère chronique.

Telles sont, d'une manière très générale, les règles qui doivent guider l'intervention chirurgicale au cours de la lithiase biliaire compliquée. Elles permettent d'obtenir la guérison dans des cas jusqu'à présent considérés comme incurables. C'est là un nouveau bienfait, et non des moindres, de cette chirurgie moderne dont nous sommes redevables à l'antisepsie.

CHAPITRE IX

LES ICTÈRES INFECTIEUX BÉNINS

De l'intitulé seul de ce chapitre ressort cette notion traditionnelle en clinique, qu'il est un certain nombre d'états morbides où l'ictère est le symptôme en apparence prédominant, et qui se terminent en général par la guérison, tandis qu'il en est d'autres, par opposition, où la mort est le dénouement habituel. D'où la division ancienne et classique des ictères en *ictères graves* et *ictères simples*.

Depuis peu d'années, cette question des ictères, en particulier pour ce qui a trait aux ictères fébriles, a entièrement changé de face. Nous avons appris à leur reconnaître une série de traits, étiologiques et cliniques, qui permettent de les considérer comme de nature infectieuse; de plus, des catégories multiples de faits commencent à émerger de ce chaos des ictères fébriles. Mais, en même temps que notre vision devenait un peu plus large et plus claire, de nouvelles causes d'incertitude surgissaient.

Deux grandes difficultés nosographiques nous arrêtent aujourd'hui, pour lesquelles les éléments d'une solution définitive font encore défaut.

La première, c'est d'établir la ligne de démarcation qui sépare les ictères bénins des ictères graves. « Il en est de l'ictère, a dit Trousseau, comme de l'épanchement pleural, on ne peut jamais dire quelle en sera la terminaison. » En matière d'ictères infectieux, depuis l'ictère catarrhal le plus simple jusqu'à l'ictère grave le plus rapidement mortel, tous les intermédiaires existent, et l'insuffisance de nos notions chimiques et bactériologiques ne nous permet pas encore de demander à la pathogénie les éléments d'une différentiation nécessaire.

Tenons-nous-en donc à la clinique; elle nous montrera que les ictères infectieux, graves ou bénins, sont essentiellement des *maladies toxigènes*, et que leur gravité est en raison directe de deux facteurs associés en proportions variables : *degré d'altération de la cellule hépatique, et taux de la perméabilité rénale*.

Les ictères graves seront donc, pour nous, ceux où la cellule hépatique perd

d'une façon plus ou moins rapide et définitive sa structure protoplasmique normale, ainsi que ses aptitudes fonctionnelles, en même temps que le filtre rénal devient insuffisant. Une lésion anatomique spéciale, l'atrophie jaune aiguë du foie, achèvera de spécifier, dans un grand nombre de cas, l'autonomie de ce groupe morbide.

Les ictères infectieux bénins seront ceux où la perméabilité rénale reste conservée, en même temps que subsistent au moins partiellement, ou même sont exaltées, les fonctions chimiques de la cellule hépatique.

Cette double définition semble indiquer qu'entre les ictères bénins et graves il n'y a qu'une question de degré, que le pronostic surtout les sépare. Cela est à peu près vrai en clinique, à condition de considérer non les extrêmes de la série, mais la suite des chaînons intermédiaires qui les unissent; il en ira, probablement, tout autrement le jour où la pathogénie de ces différents processus sera établie, et des groupes naturels, basés sur l'étiologie toxi-infectieuse, nous apparaîtront.

Notre division actuelle est donc toute d'attente; elle n'en a pas moins une importance majeure en tant qu'elle nous donne la clef du pronostic, et nous force, dans chaque cas douteux, à rechercher pour les utiliser tous les enseignements de la physiologie pathologique et de la séméiologie chimique du foie.

Mais chacun de ces deux groupes de faits, lui-même, est disparate, et les ictères infectieux bénins, les seuls que nous ayons à étudier dans ce chapitre, correspondent à des syndromes très divers. Ici encore, des divisions sont nécessaires, et ce n'est malheureusement pas à la pathogénie que nous pouvons les demander; c'est à la physiologie pathologique et à la clinique seules qu'il nous est possible actuellement de recourir. Mais, au préalable, il convient de déblayer le terrain, et de décrire, pour pouvoir les éliminer ensuite de cette étude, une série d'ictères bénins sur la nature desquels tout le monde est d'accord.

A. Il est de notion populaire que certains sujets peuvent être pris brusquement, et en pleine santé, d'ictère à la suite d'une vive émotion morale; telle est l'étiologie que nombre de malades attribuent à leur jaunisse. Les médecins sont et doivent être, à cet égard, beaucoup plus sceptiques, et bien souvent on peut rattacher à la série des ictères catarrhaux bénins les cas de ce genre, les malades présentant depuis plusieurs jours des troubles gastro-intestinaux au moment où ils deviennent ictériques.

Il existe cependant des cas incontestables d'*ictère émotif*; c'est un homme mis au mur, pendant la Commune, et près d'être fusillé (Potain), une jeune fille vivement émue par une tentative de cathétérisme (Rendu), un homme qui a une altercation violente avec un de ses camarades, et se contient à grand'peine pour ne pas se laisser aller à des voies de fait (A. Chauffard). Dans tous les faits de ce genre, en pleine santé, l'ictère se montre presque instantanément, dans un délai de 3/4 d'heure pour le cas de Rendu, d'une heure pour le mien.

Ainsi choc moral violent, et sans incubation ni période d'invasion, *sans phase préictérique*, inversion de la sécrétion biliaire, la bile sécrétée ne s'écoulant plus par ses voies normales, et se trouvant résorbée par les lymphatiques et les veines sus-hépatiques, d'où l'ictère.

Pour expliquer les faits de ce genre, on a longtemps admis un spasme réflexe du cholédoque, équivalant à la ligature de ce conduit, d'où le nom souvent employé d'ictère spasmodique.

En réalité, ce spasme réflexe du cholédoque, possible physiologiquement, n'est nullement prouvé en clinique, et l'on a peine à comprendre comment il pourrait se maintenir immuable pendant une série de jours. On ne peut, de plus, en invoquer la présence que si, en même temps que l'ictère, il y a décoloration rapide des fèces. Or, dans le cas que j'ai observé [1], le cholédoque est resté perméable pendant les cinq premiers jours de l'ictère ; l'état mou et bilieux des selles attestait même un afflux plutôt exagéré de la bile dans l'intestin.

Il semble donc que l'on puisse, au moins dans certains cas, faire intervenir un autre mécanisme pathogénique que celui du spasme du cholédoque. A l'incitation psychique succède probablement un réflexe centrifuge arrivant au foie par les nerfs splanchniques, pour y déterminer une vaso-dilatation (Potain), et peut-être aussi une excitation sécrétoire. Les recherches récentes d'Arthaud et Butte, de Rodriguez, ont en effet confirmé les données de Claude Bernard; le nerf vague préside surtout par voie centrifuge à la nutrition de l'organe, et est le nerf de nutrition ou de charge, le splanchnique contribue principalement aux phénomènes de désassimilation; c'est le nerf de la fonction ou de décharge.

Quoi qu'il en soit de sa pathogénie encore discutable, et peut-être différente suivant les cas [2], l'ictère émotif constitue un type de processus par réaction nerveuse, et présente des caractères très spéciaux : absence de tous prodromes, de toute phase préictérique; apparition presque immédiate de l'ictère, sans fièvre, sans troubles de la santé générale autres que ceux résultant de la résorption biliaire; obstruction du cholédoque rapide dans certains cas, tardive parfois et succédant à une phase polycholique qui peut se prolonger jusqu'à 6 jours; courte durée et bénignité des accidents, l'ictère disparaissant en moins de huit jours.

Si le spasme est douteux même pour les cas à rétention biliaire rapide, s'il s'agit bien plutôt alors d'*ictère pléiochromique* par épaississement de la bile et hypercholie pigmentaire, à plus forte raison en est-il de même pour les cas d'obstruction secondaire du cholédoque, comme celui que j'ai rapporté; un réflexe aussi tardif, survenant cinq jours après l'incitation psychique, ne se comprendrait pas. On peut admettre que le réflexe hépatique initial peut actionner à la fois l'état de la cellule glandulaire et ses produits de sécrétion. Bile modifiée, cellule malade, comme en peuvent faire foi l'urobilinurie et la glycosurie alimentaire, voilà les premiers effets de la réaction morbide; obstruction du cholédoque soit par la bile épaissie, soit par une desquamation épithéliale secondaire, voilà la seconde phase du processus. Nous rentrons dès lors dans le syndrome habituel de l'ictère catarrhal, une fois les phénomènes généraux du début effacés; nous pourrons donc observer les mêmes effets de la rétention biliaire, des fermentations intestinales déviées, et, comme dernier épisode, la même crise urinaire polyurique et azoturique (2 litres d'urine et 55 grammes d'urée dans mon cas).

B. Au cours de certains empoisonnements l'ictère peut se montrer, et nous verrons à quel point l'intoxication phosphorée aiguë simule l'ictère grave protopathique. A part ce dernier cas, ces ictères toxiques sont rares, et relèvent plus de la toxicologie que de la clinique. Et cependant, telle est actuellement

(1) A. Chauffard. *Arch. gén. de méd.*, octobre 1890.
(2) J. Daraignez. *Pathogénie de l'ictère émotif.* Thèse de Paris, 1890.

en Allemagne la confusion des idées en matière d'ictères que récemment Cramer a décrit sous le nom de « maladie de Weil d'origine toxique » un cas d'empoisonnement par la santonine, avec ictère fébrile de 12 jours de durée sans rechute, albuminurie et grosse rate !

Parmi les médicaments dont l'administration peut produire la jaunisse, certains ne provoquent qu'un ictère d'apparence catarrhale, comme la lactophénine (Strauss); d'autres agissent par hématolyse d'abord puis par lésions plus ou moins profondes de la cellule hépatique, tel l'extrait éthéré de fougère mâle (1); de même, après l'anesthésie chloroformique, l'ictère peut survenir, au bout de deux à trois jours; il constitue un symptôme toujours inquiétant, parfois mortel, évoluant comme un vrai ictère grave; on a incriminé, pour l'expliquer, l'hématolyse, la surélimination azotée (2), la stéatose secondaire des cellules hépatiques.

C. Aussi spécialisé par ses conditions de production est l'*ictère des nouveau-nés* (3). Il semble lié à la destruction globulaire rapide qui se produit dans les premiers jours après la naissance; d'où hypercholie pigmentaire, stase dans les capillaires biliaires, et résorption de la bile.

D'après S.-B. Vermel, au contraire, l'ictère des nouveau-nés serait un ictère par stase, dû aux conditions pathologiques des premiers moments de la vie extra-utérine, quand l'accouchement a été laborieux ou prolongé; sur 1000 nouveau-nés, 595 fois l'ictère aurait été constaté. Cet ictère bénin ne doit pas être confondu avec l'ictère infectieux pyémique, qui résulte chez le nouveau-né de la phlébite de la veine ombilicale, et entraîne rapidement la mort par péritonite aiguë.

L'élimination de ces divers cas particuliers une fois faite, reste un vaste groupe d'*ictères infectieux bénins* encore mal classés, et dont la description clinique et surtout la répartition pathogénique présente de trop nombreuses lacunes.

Comme il faut cependant, ne fût-ce que pour les besoins de la clinique et de la description nosographique, adopter une classification au moins provisoire, rappelons que la notion de bénignité d'un ictère se déduit de l'état de conservation de la cellule hépatique, et de la perméabilité rénale.

Tantôt l'origine infectieuse ne se traduira que par un minimum de symptômes, comme dans l'ictère catarrhal léger, *simple* pourrait-on dire. Tantôt la symptomatologie infectieuse se complète, peut même devenir assez bruyante pour inspirer de réelles inquiétudes, si l'examen physiologique du foie n'attestait la bénignité réelle de la maladie.

Et alors des *variantes symptomatiques* interviennent, et permettent, dans cette longue série des ictères infectieux bénins, de pratiquer de nouvelles subdivisions : *ictère catarrhal infectieux*, si le cholédoque s'oblitère; *ictère pléiochromique infectieux*, si le cholédoque reste perméable; *ictère infectieux à rechutes*, dans les cas que l'on a récemment décrits à tort sous le nom de maladie de Weil.

(1) E. Grawitz. *Berliner klin. Woch.*, 1894, n° 52.
(2) E. Vidal *Influence de l'anesthésie chloroformique sur les phénomènes chimiques de l'organisme*. Thèse de Paris, 1897.
(3) Voir P. Tissier. *Th. inaug.*, 1889, p. 121, et E. Stadelmann. *Der Icterus*, 1891, p. 220.

Cet essai de classification que j'ai proposé (*Sem. méd.*, 1880, p. 148) peut se résumer dans le tableau suivant :

Ictères infectieux bénins . . . .
- Ictère catarrhal
  - simple.
  - infectieux.
  - à forme prolongée.
- Ictère pléiochromique infectieux.
- Ictère infectieux à rechutes.

Nous verrons plus loin quelle catégorie de faits on a récemment désignée sous le nom d'*ictère acholurique*.

N'oublions pas, du reste, qu'à ces distinctions il faut apporter quelque tempérament, que tel ictère peut présenter à tour de rôle des caractères différents, être pléiochromique au début pour s'accompagner ensuite d'obstruction du cholédoque, etc. Ne cherchons donc pas à rendre ces cadres trop rigides; prenons-les pour ce qu'ils valent, comme des moyens provisoires de grouper les faits suivant leurs analogies cliniques. La classification naturelle, c'est-à-dire pathogénique, sera l'œuvre de l'avenir.

L'étiologie générale des ictères infectieux bénins a été singulièrement éclairée par les nombreux travaux (¹) de ces dernières années.

On savait depuis longtemps que les cas d'ictère fébrile pouvaient survenir d'une façon sporadique, être plus fréquents à certaines époques de l'année, et particulièrement au printemps et à l'automne, ou affecter parfois la forme épidémique ; d'où la division classique, en *ictères sporadiques saisonniers*, *et épidémiques*..En aucun cas l'ictère n'a paru être contagieux.

Mais ces premières constatations n'allaient pas au fond des choses, et ce n'est que dans les observations de ces dernières années que l'enquête étiologique a commencé à se préciser.

A. L'alcoolisme joue-t-il un rôle, et quel est-il? A la première question, il me paraît impossible de ne pas répondre, pour bon nombre de cas, par l'affirmative. Chez bien des malades, on trouve comme cause nettement occasionnelle, et avec un délai d'incubation que nous aurons à préciser, un excès aigu d'alcoolisme, accidentel, ou survenant au cours d'un éthylisme chronique; qu'il s'agisse du reste de vin plus ou moins frelaté, d'alcool ou même de bière. Cette cause toxique, on la trouve trop fréquemment en clinique pour que notre tendance moderne à toujours rechercher d'abord l'infection nous autorise à la révoquer en doute.

Quant à savoir comment l'excès alcoolique engendre l'ictère « a crapula, a potu immoderato » des anciens auteurs, c'est ce qu'il est plus difficile de préciser. Plusieurs facteurs entrent probablement en jeu : action directement nocive de l'alcool sur la cellule hépatique, dont il semble un des plus grands ennemis; déviation des fermentations digestives, production de toxines intestinales anormales ou surabondantes, résorption de ces produits putrides, d'où une nouvelle cause d'action irritante directe sur la glande hépatique et ses conduits excréteurs ; possibilité d'infections biliaires, d'origine intestinale, à

(¹) La bibliographie des ictères infectieux bénins est déjà considérable. On en trouvera les principales indications dans la thèse de Tymowski (novembre 1889), où sont analysés en détail tous les travaux antérieurs; dans une Revue générale de P. Chéron (*Gaz. des hôp.*, 14 février 1891), dans la thèse de E. Dupré, sur les infections biliaires. — Les travaux plus récents, ou non utilisés dans les mémoires ci-dessus, seront indiqués en note.

la faveur de l'atteinte toxique du foie. Tous ces modes d'intervention nocive de l'alcoolisme, il est plus facile de les présumer que de les démontrer, et de faire la part qui revient à chacun d'eux. L'excès alcoolique doit donc conserver sa place dans l'étiologie des ictères fébriles, sans que nous puissions encore dire si son action isolée est suffisante, ou si elle ouvre simplement la porte aux intoxications ou infections d'origine intestinale.

B. L'ictère infectieux, avons-nous dit, n'est pas contagieux, mais il est fréquemment épidémique. Ces épidémies sont souvent saisonnières, surtout vernales et estivales, et surviennent de plus dans certaines conditions sur lesquelles Kelsch (1) a attiré l'attention.

Ce sont de petites épidémies, très circonscrites, ne durant guère plus de un à deux mois, et sévissant dans des foyers de famille, de maison, ou de corps de troupes. Dans ce dernier cas ce sont souvent les jeunes soldats qui semblent pris de préférence.

Dans ces petits foyers épidémiques, les cas semblent non pas s'engendrer les uns les autres, mais survenir comme effets simultanés ou successifs de l'action d'une même cause. Il n'y a donc pas d'importation, de dissémination de l'agent ictérigène.

Il n'y a pas d'immunité conférée par une attaque antérieure d'ictère, et j'ai vu un malade avoir en 5 ans jusqu'à 4 attaques d'ictère fébrile aigu, le foie paraissant, dans l'intervalle de ces attaques, avoir récupéré son intégrité anatomique et fonctionnelle, et sans que la lithiase biliaire parût pouvoir être suspectée. Hennig a cité également un cas de récidive.

C. Si maintenant, pour les sporadiques aussi bien que pour les cas épidémiques, nous cherchons à savoir la nature probable et l'habitat de l'agent pathogène (chimique ou figuré), quelques particularités bien frappantes ressortent avec évidence; et, d'abord, l'affinité toute spéciale des ictères infectieux pour certaines catégories professionnelles.

Les *bouchers*, tout d'abord; Fiedler en compte 9 sur 15 malades; Vierordt, Nauwerck, A. Chauffard, Sézary (2), Perret ont publié des cas analogues. Tordeus a observé un cas dû à des émanations provenant de viandes pourries. Il y a donc là quelque chose de tout spécial, qui éveille immédiatement l'idée d'une intoxication par une ptomaïne volatile, développée dans les viandes corrompues et dont on comprend l'existence fréquente dans les boucheries, surtout en été.

Tout aussi frappante est la prédisposition des *tanneurs*, et surtout des *égouttiers*. A cette profession appartenaient les deux malades observés en 1885 par Landouzy, deux autres de Stirl (3), trois de Ducamp (4), un de Lancereaux.

L'action nocive du milieu putride de l'égout peut s'exercer de plusieurs façons. Un malade de Stirl est étourdi par les émanations méphitiques d'un égout, il tombe dans l'eau corrompue, et en avale une grande quantité; retiré, il en vomit la plus grande partie, a un violent frisson, des vomissements, de la diarrhée, une forte fièvre, avec défervescence en lysis au 6e jour, en même temps que se produit un ictère avec tuméfaction douloureuse du foie.

(1) Kelsch. *Revue de méd.*, août 1886.
(2) Sézary. *Revue de méd.*, 1890, p. 483.
(3) O. Stirl. *Deut. med. Woch.*, 1889, n° 39.
(4) Ducamp. *Revue de méd.*, 1890, p. 520.

Dans les cas de Ducamp, l'inhalation seule semble avoir agi. En mai 1889, dans une maison de Montpellier, un égout obstrué est mis à découvert pour être curé ; on en retire une vase noirâtre et nauséabonde, qui séjournait peu sur le sol, et y était désinfectée au moyen de chlorure de chaux. Six ouvriers, d'âges et de domiciles différents, étaient employés à ce travail ; tous les six sont malades ; les trois premiers (dont deux alcooliques) ont de l'ictère, deux autres ne présentent que des troubles gastro-intestinaux, le sixième n'éprouve qu'un simple malaise.

Tout à fait analogues sont les cas où l'on a pu incriminer les eaux souillées par les égouts, et prises soit en boissons, soit en bains.

Hueber(1) observe, dans l'été de 1889, 4 cas d'ictère fébrile chez des soldats d'un même bataillon ; l'un d'eux évolua sous forme d'ictère grave et se termina par la mort, un autre guérit malgré l'intensité des accidents, deux enfin furent relativement bénins. Comme cause, on ne put incriminer que les bains pris dans le Danube, en aval de Ulm, là où le fleuve est souillé par de nombreux égouts. Des faits du même ordre avaient déjà été signalés par Pfuhl, par Kirchner, par Scapper.

Récemment, Pfuhl (2) est revenu sur l'influence pathogène des bains dans des rivières polluées, montrant qu'à Magdebourg, par exemple, sur 27 malades atteints d'ictère infectieux, 26 s'étaient baignés dans un même établissement de bains, alors qu'aucun cas ne s'était montré chez les soldats qui avaient pris leurs bains dans un autre bras de l'Elbe.

Dans d'autres petites épidémies, ce sont encore les émanations nauséabondes de vase, de matières organiques en putréfaction que l'on incrimine ; tels les faits de Rizet à Arras, de Eudes à Saint-Dié (3), et l'on pourrait en citer bien d'autres.

On a pu également attribuer des épidémies de famille et de maison à l'insuffisance du drainage et à la stagnation des eaux ménagères, comme dans une série de cas observés simultanément à Glasgow dans cinq familles, par Russel, et dont plusieurs se terminèrent par ictère grave.

L'usage d'eaux impures, en boisson, a été souvent incriminé, par Haas à Prague, par Pfuhl à Altona, etc. Un de mes malades ne buvait que de l'eau de Seine.

Dans plusieurs épidémies de maison observées à Königsberg à la fin de 1889, par Hennig (4), les causes parurent être, pour deux familles, l'humidité du logement avec moisissures abondantes sur les murs et défaut d'écoulement des eaux ménagères ; dans d'autres cas, l'usage d'eaux souillées, provenant d'étangs, et contenant des bacilles très analogues à ceux de la fièvre typhoïde.

On voit donc que l'on peut étendre aux ictères infectieux, en général, ce que Kelsch a dit de l'ictère catarrhal : « Les foyers générateurs sont les mares, les vases, le sol riche en matières organiques de nature végétale ou animale, enfin les eaux tenant en suspension ces matières ».

On voit également que la *porte d'entrée* de l'agent pathogène, quel qu'il soit, n'est pas toujours la même : maladie d'inhalation, dans certains cas, l'ictère infectieux est plus souvent d'origine gastro-intestinale. Quant à la pénétration cutanée, admise par Frænkel, elle est au moins très douteuse.

(1) HUEBER. *Deut. milit. Zeitschrift*, 1890, p. 1.
(2) PFUHL. *Berl. klin. Woch.*, 1891, n° 50.
(3) Cités par KELSCH. *Revue de méd.*, 1886, p. 662.
(4) A. HENNIG. *Sammlung klin. Vorträge*, 1891, n° 8.

Une des épidémies d'ictère les plus curieuses est celle qui a été observée à San Gimignano, par Domenici [1], dans une ville paraissant très salubre, et sans autre cause provocatrice appréciable que les chaleurs de l'été et l'abus de fruits verts. Plus de 1500 sujets furent atteints, sur une population de 10 000 habitants, avec des accidents infectieux et ictériques relativement bénins, mais durant de 15 à 30 jours en moyenne.

La nature des accidents initiaux n'indique pas toujours le mode de pénétration de l'infection, et certains des malades de Ducamp, infectés certainement par la voie respiratoire, n'eurent que des accidents gastro-intestinaux.

On ne peut pas davantage conclure de la nature de la cause à la modalité clinique. Dans le même petit foyer épidémique, sous l'influence de la même cause, se juxtaposent des cas légers, des cas frustes, des cas sérieux, des cas se terminant par le syndrome de l'ictère grave. Cependant, quand la cause infectieuse est évidente et grave, les symptômes cliniques sont en général sérieux; l'alcoolisme préalable des sujets est une grande cause d'aggravation des accidents.

Ici, comme dans toutes les maladies infectieuses, la question de gravité clinique est donc subordonnée à une série de conditions, dont le départ est souvent difficile : virulence ou toxicité de l'agent causal, quantités ingérées, résistance générale de l'organisme, tares hépatiques antérieures, tout cela intervient certainement.

Reste la question encore très douteuse de la nature même de l'agent pathogène. S'agit-il d'un poison soluble, d'une toxine volatile peut-être? Les cas d'ictère par inhalation, comparables aux faits expérimentaux d'ictère par inhalation d'hydrogène arsénié, plaident en apparence dans ce sens.

Mais tout le reste de l'étiologie *sent l'infection*, pourrait-on dire, et se rapproche singulièrement des conditions pathogéniques bien connues de la fièvre typhoïde. Il y a même, dans certains cas, nous le verrons, une période latente d'incubation, entre la date de l'infection et le début des premiers accidents.

La nature du germe infectieux ne peut guère être précisée, mais tout porte à croire qu'il s'agit là d'infection ascendante, et en même temps d'intoxication, par le colibacille intestinal devenu virulent.

Quant aux conditions banales d'âge et de sexe, elles n'interviennent qu'à titre de causes prédisposantes, et l'on peut dire que les ictères infectieux bénins sont surtout des maladies de la jeunesse ou de l'âge adulte, et notablement plus fréquents chez l'homme que chez la femme.

L'histoire clinique des ictères infectieux bénins se prête mal à une description générale; à côté de traits communs, se montrent assez de variantes symptomatiques pour que nous soyons obligés d'étudier à tour de rôle les différents groupes de faits distingués dans notre classification. Nous irons du simple au composé, des cas les plus frustes aux formes qui confinent à l'ictère grave.

1° Sous le nom d'*ictère acholurique* [2], on a décrit récemment des xantho-

[1] Domenici. *Gazz. degli ospedali*, 29 janvier 1899.

[2] Voir à ce sujet : Hayem. *Soc. méd. des hôp.*, 14 mai 1897 et 24 mars 1899. — Le Gendre, *ibidem*, 2 avril 1897. — A. Gilbert et L. Fournier. *Traité de path. génér.* de Bouchard, t. IV, juin 1897. — A. Gilbert et J. Castaigne. *Soc. de biol.*, 15 avril, 28 avril et 5 mai 1899. — L. Borrel. *Des ictères acholuriques*. Thèse de Paris, 1899. — A. Gilbert et P. Lereboullet. *Soc. méd. des hôp.*, 2 novembre 1900. — A. Chauffard. *Soc. méd. des hôp.*, 10 mai et 17 mai 1901. — A. Gilbert et P. Lereboullet, *ibidem*, 17 mai 1901.

chromies ou subictères caractérisés cliniquement par la présence *dans le sérum* de pigments biliaires normaux ou modifiés qui font défaut *dans l'urine*.

Ces variétés de *xanthodermie* (E. Besnier) ou de subictère se caractérisent par leur durée très longue et parfois presque indéfinie, leur caractère souvent familial et héréditaire (A. Gilbert et P. Lereboullet), l'absence de tout autre signe hépatique ou biliaire, le ton un peu spécial de la coloration (jaune chamois), sa localisation en des points d'élection (paume des mains, plante des pieds, lombes et flancs, sillons naso-labiaux), la fréquence des troubles dyspeptiques concomitants (Hayem), d'une neurasthénie plus ou moins prononcée.

Les urines sont souvent pâles, ne donnent pas la réaction de Gmelin, et ni le spectroscope, ni le procédé de Salkowski, d'après A. Gilbert et P. Lereboullet, ne permettent de constater l'existence du pigment biliaire dans les urines.

Ce type clinique, dont Hayem a donné la première description d'ensemble, est très spécial, avec sa triade symptomatique de subictère chronique, à localisations électives, à intensité variable suivant les périodes, de troubles dyspeptiques et neurasthéniques. Cet ictère léger *palmoplantaire*, semblable à ce que l'on a décrit dans certaines fièvres typhoïdes, permet assez facilement le diagnostic.

Mais l'acholurie n'en est pas un caractère constant. Dans un cas typique que j'ai publié, les réactions de Haycraft, de Salkowski, montraient nettement une faible cholurie, une *hypocholurie*, coupée par des intermittences; et les intermittences de la cholurie se superposaient à des intermittences de la glaucurie. La cholémie était très nette, et continue, la même pendant les périodes d'élimination et de non-élimination du pigment biliaire.

Subictère et hypocholurie, ces deux éléments symptomatiques sont *proportionnés l'un à l'autre*, et ne sont que l'expression d'une faible cholémie.

C'est pour cela que je ne puis admettre l'extension que l'on a voulu donner au groupe des ictères acholuriques.

Beaucoup des sujets ainsi dénommés n'ont pas d'ictère, sont à peine des bilieux, et rien d'étonnant dès lors à ce que leurs urines ne contiennent pas de pigments biliaires, quand tel est le cas.

Mais souvent par le procédé de Salkowski, par le procédé encore plus sensible de Haycraft, et en recueillant très fractionnément les urines, on constate de petites choluries, en même temps que le sérum est cholémique.

Ces faits de *cholémie et de cholurie sans ictère* sont très fréquents, et, sur 50 malades de mon service examinés à ce point de vue, 30 étaient négatifs et 20 positifs (1).

Des faits confirmatifs, étudiés surtout au point de vue de la cholémie, ont été depuis publiés (2) et montrent bien la très grande fréquence de ces cholémies légères, avec ou sans subictère.

Ce qu'il y a donc de fondamental dans ces faits c'est la *cholémie*. Elle seule est constante, et sa fréquence était à coup sûr insoupçonnée quand les premières recherches dans ce sens ont été faites.

Maintenant suivant son degré, suivant le taux variable et de la perméabilité rénale, et du pouvoir de fixation pigmentaire des tissus, cette cholémie peut ou non se compléter cliniquement par la cholurie et par le subictère, en une sorte de gradation naturelle. Cholémies minimes, sans cholurie, sans ictère; cholé-

(1) A. Chauffard et F.-X. Gouraud. *Journal de phys. et de path. gén.*, 15 mai 1901.
(2) Gilbert, Lereboullet et Herscher. *Soc. de biol.*, 22 juin 1901.

mies faibles, sans ictère, mais avec petites choluries intermittentes ou continues; cholémies un peu plus prononcées, avec subictère et cholurie; tels sont, cliniquement, les faits très nombreux que j'ai constatés. Ils sont aux confins de la pathologie hépatique, et me paraissent prouver la fréquence des atteintes minimes que subit le foie dans des états pathologiques de tous genres(1).

2° L'*ictère catarrhal*, sous sa forme la plus bénigne, la plus simple, constitue à peine une maladie. A la suite d'un écart de régime, d'un excès alcoolique, ou sans cause connue, un sujet est pris peu à peu, en pleine santé, de troubles digestifs vagues, de perte de l'appétit, parfois de nausées, de vomissements, d'un peu de diarrhée; sa langue est blanche et pâteuse, l'haleine un peu fétide; pas de fièvre, du reste, ou à peine, une certaine lassitude, de l'inaptitude au travail physique ou intellectuel, voilà tout ce qui constitue la *phase préictérique* que, dans d'autres formes d'ictère infectieux, nous verrons être singulièrement plus bruyante.

Vers le cinquième ou sixième jour de cet état de malaise, survient un ictère léger, qui s'accentue les jours suivants, tout en restant toujours dans les teintes assez claires. Cet ictère est un type d'ictère par rétention, biliphéique, avec pigment biliaire dans le sérum, décoloration des fèces, et il ne s'accompagne pas de tuméfaction du foie ni de la rate. Le prurit cutané et le ralentissement du pouls sont habituels (2).

Une fois arrivée là, la maladie est dans sa période d'état, et peut se prolonger ainsi pendant 8 à 15 jours et même plus. Mais fréquemment les caractères de l'urine se modifient : au lieu de la bilirubine, ce sont des pigments biliaires modifiés et de l'urobiline que l'on y trouve, l'urine prend les réactions de ce que l'on a appelé « l'hémaphéisme secondaire ». Nous connaissons du reste moins bien l'urologie des formes bénignes de l'ictère catarrhal que celle des formes infectieuses, parce que les ictériques se trouvent rarement assez malades pour entrer à l'hôpital et y séjourner.

La désobstruction du cholédoque se fait, en général, progressivement; les fèces se recolorent peu à peu, deviennent couleur café au lait, puis moutarde, reprennent enfin leur aspect normal. Souvent la bile manque encore dans les fèces alors que la cholurie a cessé, par une sorte de torpeur hépatique, d'acholie pigmentaire terminale. La maladie est dès lors terminée, mais ses traces visibles ne disparaissent que quand la rénovation épidermique a fait disparaître la teinte jaune des téguments.

Même dans ces formes frustes, il y a toujours de l'amaigrissement, et les sujets ont besoin d'une véritable convalescence pour se remettre. Existe-t-il une crise urinaire terminale? Cela est infiniment probable, bien que les recherches à ce sujet fassent à peu près défaut.

Pour expliquer cette évolution morbide, on admettait avec Virchow, avec Vulpian, que le catarrhe gastro-duodénal se propageait par continuité à l'extrémité ampullaire du cholédoque, d'où obstruction par un bouchon muqueux, constaté dans quelques rares autopsies accidentelles.

Cette explication toute mécanique ne pouvait suffire aux cas très nombreux

(1) CHAUFFARD. *Soc. méd. des hôp.*, 17 mai 1901.

(2) En même temps que l'obstruction du cholédoque, peut se produire une obstruction, également catarrhale, du canal de Wirsung; Müller en a constaté un à l'autopsie (*Zeit. f. klin. Med.*, 1887, Band XII, p. 45). C'est là un fait très exceptionnel, car chez de nombreux ictériques l'épreuve du salol m'a montré que le suc pancréatique continuait à arriver dans l'intestin.

où la maladie s'accompagne de symptômes beaucoup plus sérieux, qui permettent de la décrire sous le nom d'*ictère catarrhal infectieux* (¹).

Ici, le début est souvent brusque, accompagné parfois de frisson, et la phase préictérique constitue déjà un sérieux état de maladie : céphalalgie, douleurs contusives dans les membres, le tronc, le cou, et pouvant rendre la marche très pénible ; vertiges, inappétence complète, langue sale, goût amer dans la bouche et nausées ou vomissements ; insomnie, lassitude extrême, fièvre oscillant entre 38°,5 et 39°,5, épistaxis, souvent éruption vers le 3ᵉ ou 4ᵉ jour de plaques d'herpès labial ; urines rares, rougeâtres, contenant souvent un peu d'albumine ; enfin, diarrhée bilieuse plus ou moins prolongée, tuméfaction de la rate dont la matité peut mesurer de 8 à 10 centimètres, foie un peu gros et douloureux, tels sont les symptômes préictériques de la maladie.

Du 5ᵉ au 7ᵉ jour environ, l'ictère apparaît avec les signes de l'obstruction du cholédoque, et cependant, malgré cette aggravation apparente, une véritable crise se produit ; la fièvre et les phénomènes généraux s'amendent, et, de plus, il se fait une évolution cyclique et parallèle de l'urine et de l'urée : pour prendre un des exemples que j'ai cités, au 6ᵉ jour de la maladie on trouvait 500 grammes d'urine et 7 grammes d'urée, puis rapidement, sans modifications de régime ni augmentation des boissons ingérées, la courbe de l'urine et de l'urée monte parallèlement, et atteint son sommet du 10ᵉ au 11ᵉ jour, avec 3 litres d'urine et 35 grammes d'urée. Puis, après quelques jours d'oscillation, les quantités d'urine et d'urée redescendent à leur taux normal et s'y maintiennent.

L'azoturie peut aller encore bien plus loin, et j'ai observé dans un cas (²), au 10ᵉ jour d'un ictère catarrhal infectieux, les chiffres extraordinaires de 5 litres d'urine, 146 grammes d'urée, 2 gr. 64 d'acide urique, et 6 gr. 52 de phosphates, signes d'une véritable dénutrition aiguë, d'une désassimilation excessive portant à la fois sur les matières azotées et minérales. Sous l'influence d'une déshydratation excessive, le sang de ce malade était devenu en hyperdensité (1066), avec hyperglobulie, hyperfibrinose, hyperleucocytose et polynucléose.

L'ictère infectieux, ou plutôt l'infection ictérigène, peut donc susciter des réactions organiques très complexes, dont l'examen approfondi et comparatif des urines, du sérum et des éléments figurés du sang, peut seul donner la clef.

La réaction leucocytaire paraît être une leucocytose avec polynucléose (³).

Il se produit donc, au cours de l'ictère catarrhal, une *crise polyurique et azoturique*, spontanée, très analogue à celle qui signale le déclin et l'entrée en convalescence dans les maladies infectieuses aiguës. Au début, pendant la période d'invasion et d'état de la maladie, diminution considérable et de l'urine et de l'urée ; il semble que la dépuration rénale soit insuffisante, que les produits azotés des combustions organiques et l'eau urinaire elle-même trouvent leur voie d'élimination obstruée, et s'accumulent derrière l'obstacle. Puis, à un moment donné, une détente soudaine se produit, et une diurèse critique vient annoncer le début de la convalescence (A. Chauffard).

Cette crise urinaire n'entraîne pas seulement de l'eau et des déchets azotés, mais aussi *des toxines*. Dans un cas d'ictère catarrhal infectieux observé par

(¹) A. Chauffard. *Revue de méd.*, 1885, p. 16.
(²) A. Chauffard. Recherches de physiologie pathologique dans un cas d'ictère infectieux. *Semaine médic.*, 11 avril 1900.
(³) Achard et Loeper. Les globules blancs dans l'ictère. *Soc. de biol.*, 23 février 1901.

Bouchard (*in* Thèse de Roger), au moment de la crise urinaire la toxicité des urines, jusqu'alors peu considérable, s'élève brusquement [1]; puis, en même temps que le malade se trouvait très amélioré, elle diminue. Et ce n'était pas là une hypertoxicité par élimination de pigments, car après décoloration l'urine restait presque aussi fortement toxique.

Dans ces cas d'ictère catarrhal infectieux, la cellule hépatique participe toujours plus ou moins au processus morbide; on peut provoquer, pendant la phase ictérique, la glycosurie alimentaire, et, de plus, à la bilirubine se substituent à la fin de la maladie les pigments biliaires modifiés et l'urobiline. L'urobilinurie et la glycosurie alimentaire peuvent même survivre à la maladie, et laisser l'ictérique en état de guérison plus apparente que réelle, à la merci d'un excès alcoolique ou d'une reprise des accidents. Un cas de Girode [2] montre combien en pareil cas la mort peut être rapide (sept heures environ après le retour des accidents).

On peut également, au moyen du bleu de méthylène, constater d'intéressantes particularités des éliminations urinaires [3]. Avant la crise, dans un de mes cas, l'élimination ne débute qu'au bout de trois heures; le lendemain de la crise, elle commence au bout de une heure. De plus, l'élimination du bleu est *intermittente*, et les intermittences sont d'autant plus précoces et nombreuses que la maladie est plus dans son plein. Les intermittences disparaissent, et l'élimination du bleu devient *continue*, une fois la convalescence terminée.

De même, l'élimination des pigments biliaires est plus ou moins nettement intermittente même en pleine période ictérique et ce n'est pas là affaire de fonctionnement digestif, car les expériences de A. Chauffard et J. Castaigne ont montré que les intermittences d'élimination urinaire du bleu, des matières solubles, des pigments, s'observaient chez des sujets soumis à la diète lactée, et prenant leur lait par doses rapprochées et fractionnées.

L'évolution de l'ictère catarrhal infectieux n'est pas toujours aussi régulièrement cyclique. L'obstruction du cholédoque peut être tardive, et dans un cas, par exemple, j'ai vu la décoloration des fèces n'apparaître qu'au treizième jour de l'ictère constitué. La crise urinaire peut être également retardée, ne se produire que huit ou dix jours après l'obstruction du cholédoque. Le schéma d'ensemble de la maladie reste le même, la durée proportionnelle de ses différentes phases peut être très variable.

Cela est vrai surtout pour la durée de l'obstruction du cholédoque. Dans les cas réguliers, la décoloration des fèces ne persiste guère plus de 10 à 20 jours; mais, même alors, la désobstruction ne se fait pas toujours d'un seul coup. Souvent, d'un jour à l'autre, on trouve de grandes variations dans la teneur de l'urine en pigment biliaire, dans l'aspect des matières fécales, et l'on voit s'accentuer de nouveau les signes de la rétention biliaire, alors qu'ils semblaient près de disparaître.

Mais il est une forme spéciale, *la forme prolongée de l'ictère catarrhal*, où l'obstruction du cholédoque peut se maintenir pendant même plusieurs mois. Déjà Frerichs avait noté dans un cas une durée de 92 jours; Dieulafoy [4] a

[1] Surmont a récemment constaté de même que dans les ictères infectieux à forme catarrhale la toxicité urinaire, normale ou diminuée pendant la période d'état, subit une augmentation notable au moment de la crise. *Soc. de biol.*, 16 janvier 1892.

[2] Girode. *Archives gén. de méd.*, janvier et février 1891.

[3] A. Chauffard. *Traité de path. génér.* de Ch. Bouchard, t. V, 1900, p. 51.

[4] Dieulafoy. *Sem. méd.*, 1888, p. 270.

étudié plusieurs faits de ce genre, deux, entre autres, observés dans la même famille : dans l'un il y eut deux mois d'obstruction et un mois et demi de convalescence; dans l'autre, l'obstruction dura trois mois, interrompue à peine par quelques rémissions passagères de 24 à 48 heures. La durée maximum observée jusqu'ici a été de 155 jours.

On comprend toute l'importance de ces faits, au point de vue du diagnostic, toutes les hésitations cliniques qu'ils comportent. Le diagnostic ne se fait souvent que par voie d'exclusion.

La pathogénie de ces formes prolongées nous échappe. S'agit-il simplement d'un bouchon muqueux du cholédoque, ou l'angiocholite est-elle plus profonde, porte-t-elle sur les petits canaux biliaires à l'exclusion des gros conduits (Hanot)? Nous l'ignorons, aussi bien que les altérations microbiennes ou chimiques de la bile, cause probable de l'angiocholite tronculaire ou radiculaire.

La longue durée de ces ictères catarrhaux semble parfois relever d'une série de rémissions incomplètes suivies de rechutes. Dans un cas de H. Herzenstein [1], la courbe de la rétention biliaire présente trois fois cette évolution; diminution de l'ictère cutané et urinaire, recoloration partielle des fèces, disparition des phénomènes généraux; puis, à l'occasion d'un trouble digestif, tout le processus recommence de nouveau, et la longue durée de la maladie trouve son explication dans une série de recrudescences successives. Ainsi se passent les choses dans ces fièvres typhoïdes interminables, d'une seule tenue à première vue, mais où la courbe dessine cependant plusieurs évolutions fébriles séparées par des défervescences inachevées.

Ces formes prolongées de l'ictère catarrhal ont, de plus, le grand intérêt de nous donner dès maintenant un exemple de ces ictères à rechutes, dont on a voulu récemment individualiser un type sous le nom de maladie de Weil.

Leur pronostic est bénin; la guérison a, jusqu'à présent, toujours été observée.

Mais, quelle que soit sa durée, l'ictère catarrhal est au fond toujours une maladie sérieuse. Non seulement il peut toucher la cellule hépatique, la prédisposer à des rappels infectieux ou toxiques, mais de plus il entraîne toujours une convalescence assez prolongée. Pendant sa maladie, l'ictérique maigrit, souvent de 10 livres et même plus; quand il entre en convalescence, il reste souvent plusieurs semaines faible, avec des masses musculaires flasques et effondrées; il se fatigue au moindre effort, a des crampes, un pouls mou et dépressible. Il semble relever d'une grave maladie.

La convalescence demande donc de grandes précautions de régime et de repos. Tout excès alcoolique, surtout toute alimentation riche en toxines, doivent être sévèrement interdits.

5° Dans une autre série de faits, le tableau clinique est bien encore celui d'un ictère fébrile infectieux, mais l'obstruction biliaire ne se produit pas; les matières fécales, loin de se décolorer, semblent contenir un excès de bile. On donnait à ces ictères le nom de *polycholiques*, pour désigner cet afflux exagéré de bile dans l'intestin. Les recherches récentes, celles en particulier de Stadelmann, ont montré qu'il y a surtout, en pareil cas, modification chimique de la bile, excès de matière colorante; d'où le nom d'*ictères pléiochromiques* donné à ces ictères par hypercholie pigmentaire.

[1] HÉLÈNE HERZENSTEIN. *De l'ictère catarrhal prolongé.* Thèse de Paris, 1890.

Peu de faits de ce genre ont été publiés, bien qu'ils soient probablement loin d'être rares. Le cas suivant, que j'ai observé, peut servir de type clinique.

Un jeune boucher de 20 ans, médiocrement alcoolique, et buvant habituellement de l'eau de Seine, est pris soudainement, un matin, d'une grande lassitude, d'une courbature générale avec douleurs contusives dans les cuisses et les mollets; puis surviennent de la fièvre, une soif intense, de la céphalalgie, de la diarrhée, des douleurs lombaires, des vomissements bilieux peu abondants.

Pendant les cinq premiers jours, l'aspect du malade est vraiment celui d'un typhique, d'autant qu'il a la rate grosse, et de l'albumine dans les urines. De plus, éruption confluente d'herpès naso-labial, et fièvre oscillant entre 39 et 40 degrés.

Le sixième jour, ictère, sugillations sanguines et petites épistaxis; foie un peu gros, diarrhée nettement bilieuse.

Du huitième au dixième jour, disparition progressive de la fièvre, de l'albumine rétractile, des pigments biliaires et de l'indican dans l'urine, de la diarrhée bilieuse; les fèces redeviennent normales, *sans avoir passé par une phase de décoloration*. Puis disparition de l'ictère cutané, et convalescence assez lente.

La crise urinaire a été, dans ce cas, des plus remarquables : le jour où paraît l'ictère, on trouvait de la veille 1500 grammes d'urine et 25 grammes d'urée; ce jour-là, 5 litres d'urine et 46 grammes d'urée; à peu près autant les jours suivants, si bien que du sixième au onzième jour, le malade élimine 227 *grammes d'urée, et* 15 *litres et demi d'urine.*

Les deux faits de Ducamp sont très analogues et ont le mérite de donner une chronologie très précise des diverses phases de l'infection; d'après cet auteur, il y aurait eu dans les deux cas *une incubation de* 5 *jours*, une période d'état de 2 semaines environ, une période de déclin de 3 à 4 semaines. Il serait très désirable que les observations ultérieures vinssent confirmer l'existence et la durée de la période d'incubation; au point de vue de la pathogénie, des rapports des ictères infectieux avec la fièvre typhoïde, la chose serait du plus grand intérêt.

Ainsi voilà une seconde forme d'ictère fébrile, probablement infectieux, qui ne diffère de l'ictère catarrhal infectieux que par quelques variantes : début plus brusque, intensité plus grande des accidents, perméabilité biliaire conservée. Mêmes phénomènes généraux, du reste, même terminaison par crise urinaire polyurique et azoturique, étiologie vraisemblablement analogue.

En comparant les nombreuses observations récemment publiées en Allemagne sous le nom de « maladie de Weil », on voit qu'il en est bon nombre qui ressortissent à l'un ou l'autre de ces deux types cliniques, l'ictère catarrhal infectieux, l'ictère pléiochromique infectieux. La réunion sous un même titre (peu justifié du reste) de ces observations dissemblables, confondues par surcroît avec une troisième modalité clinique que nous allons étudier, a été une grande cause de confusion dans les termes et dans les idées. Nous allons voir ce qu'il faut penser de cette soi-disant nouvelle espèce morbide « *la maladie de Weil* ».

4° *L'ictère infectieux à rechute* avait été observé en passant par divers auteurs [1],

[1] Ainsi dans les leçons de Lancereaux sur les ictères graves (*Revue de méd.*, 1882, p. 605), côté de cas typiques d'ictères infectieux bénins, se trouve (Obs. III) un bel exemple d'ictères à rechute, chez un tanneur soumis aux émanations putrides de la Bièvre. Deux autres de ses malades étaient l'un tanneur, l'autre égoutier.

mais sans que le caractère si frappant de la rechute parût avoir beaucoup attiré leur attention, lorsque Mathieu en donna, en 1886, la première description, dans un fait publié sous le titre de : « typhus hépatique bénin, rechutes, guérison ». Il s'agissait d'un jeune homme pris subitement, à la suite d'excès alcooliques, de frissons, de céphalalgie, de vomissements, de tout ce cortège symptomatique que nous connaissons déjà. Au cinquième jour, ictère, vomissements bilieux, grosse rate, albuminurie et purpura. Amélioration et apyrexie vers le neuvième jour; puis, au dix-huitième jour, nouvelle évolution cyclique analogue à la première; cette seconde crise dure environ une semaine, et la guérison survient après 35 jours de maladie.

En 1886, et quelques mois après le mémoire de Mathieu, A. Weil publiait un mémoire basé sur quatre faits cliniques, et où il étudiait « une maladie infectieuse spéciale, accompagnée de tuméfaction de la rate, d'ictère et de néphrite ». Dans le titre de ce travail il n'était pas question de rechute, et là était si peu, pour l'auteur, la caractéristique de cette affection soi-disant nouvelle que deux seulement de ses observations appartiennent au groupe des ictères infectieux à rechutes; les deux autres sont des cas d'ictères pléiochromiques infectieux.

Rien n'était donc bien nouveau dans ce travail de Weil, ni le fait de la rechute déjà signalé par Mathieu, ni l'existence des phénomènes infectieux associés à l'ictère, que de nombreux travaux français avaient déjà bien plus soigneusement étudiés, soit dans les cas d'ictères dits *pseudo-graves* que nous décrirons bientôt, soit sous le nom de typhus hépatique (Landouzy, 1883), soit au cours des ictères catarrhaux infectieux. La crise urinaire n'était pas signalée dans le travail de Weil, et aucune mention des travaux français n'y était faite.

Mais on connaissait alors si peu en Allemagne tous ces types cliniques des ictères infectieux, que pour la plupart des auteurs, comme pour Weil, la maladie parut nouvelle, et qu'immédiatement parurent en grand nombre, sous le titre de maladie de Weil, des observations d'ictères infectieux, les unes très semblables aux faits que nous avons décrits plus haut, les autres caractérisées par une rechute de l'ictère et des phénomènes généraux alors que le malade semblait en bonne voie de guérison. Cette rechute était si peu considérée comme la caractéristique de la maladie de Weil, que dans le tableau synoptique de Tymowski donnant le relevé de 84 cas, dont 75 empruntés à la littérature allemande récente, la rechute n'est signalée que 19 fois.

Cette dénomination de maladie de Weil n'a donc apporté dans la science qu'une attribution peu légitime et une nouvelle cause de confusion. Elle ne doit pas, croyons-nous, être conservée.

La forme à rechute des ictères infectieux est une des moins communément observées, c'est aussi une des plus graves.

Le début est brusque, aigu, fortement fébrile (39° à 40°), avec céphalée violente, brisements et myalgies, subdélire, aspect typhique, splénomégalie, albuminurie; puis surviennent fréquemment des poussées d'herpès naso-labial, des vomissements, des épistaxis. Vers le 5e ou 6e jour l'ictère apparaît, biliphéique, et plus souvent accompagné de diarrhée bilieuse que de décoloration des fèces, le foie devient gros et un peu sensible. Mais du 8e au 10e jour de la maladie, en moyenne, la fièvre tombe, la crise urinaire se produit, en même temps que disparaît l'albuminurie. La convalescence semble proche, bien qu'un symptôme,

la persistance de la tuméfaction splénique (Mathieu)(¹), doive, quand il existe, toujours faire prévoir la possibilité d'une rechute.

Celle-ci, quand elle a lieu, peut se produire après une apyrexie dont la durée varie de 3 à 8 jours. La fièvre, les phénomènes généraux initiaux, reparaissent avec toute leur intensité ; les urines redeviennent biliphéiques, jusqu'à ce que, au bout de 6 à 8 jours, une nouvelle détente se produise, définitive cette fois.

Il serait important, dans les observations ultérieures, de chercher si entre la première et la seconde évolution fébrile une crise urinaire se produit, et dans quelles proportions. Peut-être l'absence de crise urinaire pourrait-elle, au même titre que la splénomégalie, faire prévoir l'imminence de la rechute.

En somme, et à part la rechute, cette forme d'ictère infectieux ne diffère des précédents que par des nuances : soudaineté du début, intensité plus grande des accidents, mortalité dans quelques cas.

Aux symptômes que nous venons de décrire dans les ictères infectieux, il faut en ajouter quelques autres plus rares, très polymorphes, et qui attestent bien la nature infectieuse du processus : éruptions cutanées assez fréquentes, sous forme de roséole, d'exanthème scarlatiniforme ; des hémorragies gastriques ou intestinales ; des complications oculaires d'irido-cyclites, d'irido-choroïdites, des hémorragies rétiniennes (Landouzy) ; enfin, Dujardin-Beaumetz[2] a vu, dans plusieurs cas d'ictères infectieux, une urticaire intense se montrer pendant la convalescence, au moment où la bile reparaît dans l'intestin.

Dans des cas exceptionnels, Gerhardt, Kapper[3], ont vu coïncider avec l'ictère une aphonie passagère, semblant due à un état parétique des cordes vocales, et Kausch[4], a observé deux cas d'ictère toxi-infectieux fébrile accompagnés de polynévrite périphérique chez des sujets prédisposés, du reste, par l'alcoolisme.

Quelle est la **pathogénie** de ces divers ictères infectieux? Nous avons déjà vu ce que l'étude de l'étiologie et des petites épidémies nous apprenait à ce sujet ; il nous reste à rechercher les enseignements de l'anatomie pathologique et de la bactériologie.

Dans quelques cas terminés par la mort observés par Dunin et Brodowski, par Hueber, par Aufrecht, par Mazzotti (5 cas), les lésions étaient assez comparables : congestions viscérales des poumons, du cerveau ; foie un peu gros et mou, pâle, atteint de dégénérescence graisseuse plus ou moins étendue ; rate grosse et pâle, avec tuméfaction des glomérules ; lésions de glomérulo-néphrite aiguë ; ecchymoses parfois de l'épiploon, du mésentère, de la capsule adipeuse du rein ; intégrité de l'intestin, absence de toute ulcération, fait important pour la discussion pathogénique.

C'est qu'en effet pour plusieurs auteurs, et en particulier pour Pfuhl, pour Longuet, pour Weil, les ictères infectieux, et en particulier l'ictère à rechute, ne seraient qu'une forme spéciale, abortive et à détermination hépatique, de la fièvre typhoïde ; ce seraient de véritables *typhus hépatiques*, au sens bactériologique du mot.

En faveur de cette hypothèse, plaident une certaine communauté étiologi-

(¹) MATHIEU. *Gaz. des hôp.*, 27 janvier 1891.
(²) DUJARDIN-BEAUMETZ. *Bull. méd.*, 1891, p. 926.
(³) F. KAPPER. *Wien. med. Presse*, 1891, p. 1056.
(⁴) W. KAUSCH. *Zeitschrift f. klin. Med.*, 1897, t. XXXII, p. 310.

que; l'association possible, dans au même foyer, des deux maladies (Hennig a vu coïncider dans la même famille un cas d'ictère infectieux et deux cas de fièvre typhoïde); enfin cette notion récente, due aux travaux de E. Dupré, de Gilbert et Girode, que l'infection typhique des voies biliaires par le bacille d'Eberth existe, et peut-être même avec une certaine fréquence.

Mais des arguments bien plus puissants ne permettent pas, au moins jusqu a nouvel ordre, d'accepter l'origine typhique des ictères infectieux. Il faudrait admettre sur les voies biliaires une localisation initiale, unique, à courte évolution, et sans infection intestinale, puisque les quelques autopsies actuellement connues n'ont révélé aucune lésion dothiénentérique de l'iléon; c'est déjà là une pure hypothèse, contraire même à ce que nous savons d'autres formes anormales de la fièvre continue; dans la pneumotyphoïde, par exemple, à la pneumonie initiale ne tarde pas à succéder une évolution typhique caractérisée, avec taches rosées lenticulaires.

De plus, certains ictériques peuvent être d'anciens typhiques; j'en ai vu plusieurs exemples.

Enfin, dans les cas où l'infection typhique des voies biliaires a pu être constatée, le syndrome de l'ictère infectieux faisait défaut; tantôt la symptomatologie était nulle (E. Dupré), tantôt s'étaient montrés les signes d'une cholécystite suppurée, ou simplement un peu de tuméfaction vaguement douloureuse du foie.

Il y a des cas de fièvres typhoïdes avec ictère, survenant parfois en petits foyers épidémiques; mais rien n'autorise à imputer au bacille d'Eberth les diverses formes de l'ictère infectieux.

La bactériologie des ictères infectieux est encore très incertaine, et l'on ne peut qu'enregistrer les constatations de H. Jæger, incriminant dans 8 cas un *proteus* fluorescent, et pathogène pour la souris.

Un seul microbe pathogène paraît, dans quelques cas, être vraiment en cause dans l'ictère à rechute, c'est la spirille d'Obermaïer. Karlinski [1] a étudié en Herzégovine des faits de ce genre et les considère comme « une forme modifiée du typhus à rechutes ». L'examen du sang, surtout pendant la période fébrile, montre un grand nombre de spirilles, parfois avec flagella colorables; celles-ci sont en bien moindre quantité pendant les périodes intercalaires d'apyrexie.

Cette origine infectieuse n'a probablement rien à voir avec les ictères de nos pays, où le typhus récurrent n'existe pas. L'examen bactériologique du sang, avec cultures, ne s'en impose pas moins, si l'on veut obtenir des notions précises sur la pathogénie microbienne des ictères.

Tant que celles-ci feront défaut, la classification des ictères infectieux devra rester purement clinique et physiologique; la cause intime du processus nous échappe encore, ce n'est donc que par les réactions qu'il provoque que nous pouvons guider notre jugement.

Le ***pronostic*** des ictères infectieux bénins est presque toujours favorable et se tire, nous le savons, de deux ordres de constatations : conservation, au moins relative, des fonctions hépatiques, et persistance d'un degré suffisant de perméabilité rénale.

Le ***traitement*** comporte deux grandes indications :

1° Empêcher la production et l'accumulation des toxines dans l'économie.

[1] J. Karlinski. *Fortsch. der Med.* 1890, p. 61, et 1891, p. 456.

On prescrira donc les antiseptiques intestinaux, en particulier le salicylate de soude et le salol associés, qui, s'éliminant en partie par la bile sous forme de combinaisons salicyliques, peuvent ainsi réaliser du même coup l'antisepsie intestinale et biliaire.

Par le régime lacté, on obtiendra une action concordante, en même temps que l'on provoquera une diurèse éliminatrice.

L'administration d'un agent oxydant, tel que le benzoate de soude, sera indiquée si l'on trouve dans les urines de la leucine et de la tyrosine, indices d'une oxydation azotée défectueuse.

On interdira rigoureusement toutes les boissons alcooliques, soit pendant la maladie, soit surtout pendant la convalescence. Le moindre écart de régime peut rallumer un incendie mal éteint et entraîner les plus graves conséquences.

2° Dans les formes à obstruction catarrhale du cholédoque, aux indications précédentes s'en ajoute une nouvelle : rétablir, le plus promptement possible, la perméabilité biliaire.

Infiniment nombreuses sont les médications proposées dans ce but, depuis la méthode classique des purgatifs salins répétés et de l'eau de Vichy, jusqu'à toutes les interventions externes qui cherchent à agir directement sur la vésicule, par le massage, par la faradisation, etc.

Depuis 1886 j'emploie avec grand avantage une méthode préconisée en 1877 par Krull et consistant dans l'emploi des grands lavements froids.

Chaque matin, on administre un grand lavement (1 litre à 1 litre 1/2) d'eau à 15 degrés, que le malade arrive assez facilement à conserver de 5 à 10 minutes. L'accoutumance est assez rapide, et tout au plus se produit-il au début quelques coliques un peu douloureuses.

Dans la majorité des cas, la désobstruction se produit vers le 6e ou 8e jour du traitement, attestée à la fois par la recoloration des fèces et la disparition de la biliverdine dans les urines. Dans les formes prolongées de l'ictère catarrhal, au contraire, le résultat obtenu est nul, sans que nous puissions apprécier les causes de l'insuccès et de la persistance de l'obstruction biliaire.

J'ai montré également [1] qu'avec la désobstruction du cholédoque coïncidait une nouvelle *crise polyurique et azoturique*, qui souvent peut faire monter l'urine à trois litres et plus, l'urée jusqu'à 50 grammes, si bien que la période de rétention biliaire semble intercalée et inscrite, pour ainsi dire, entre une double crise urinaire, l'une initiale, l'autre clôturale.

Mais tandis que la première crise urinaire est toute spontanée, celle-ci semble provoquée directement par l'intervention thérapeutique.

L'azoturie terminale est probablement due à ce que le foie, délivré de la rétention biliaire, récupère la plénitude de sa fonction uréogénique et de sa puissance d'élaboration pour la matière azotée.

La polyurie dépend à la fois du taux de l'urée, ce « diurétique physiologique » (Bouchard), et de l'action même des lavements froids. Ceux-ci, comme l'a montré Bouchard, poussent activement à la diurèse, constituent un véritable lavage interne de l'organisme.

Les lavements froids agissent donc, au cours de l'ictère catarrhal, comme provocateurs de la diurèse. Mais là ne s'arrête pas leur rôle. Ils provoquent des ondes de contraction péristaltique qui peuvent se propager jusqu'au duodé-

[1] A. Chauffard. *Revue de méd.*, 1887, p. 705.

num (Krull) ; ils éveillent surtout par voie réflexe la contractilité de la vésicule et des voies biliaires extra-hépatiques, si bien que chaque lavement froid amène une poussée, une véritable chasse biliaire, qui tend à l'expulsion du bouchon obturateur, jusqu'à ce que celui-ci, peu à peu déplacé, s'élimine enfin par l'intestin en rendant au cholédoque sa perméabilité normale.

Quand la perméabilité rénale est insuffisante, on pourra, avec grand avantage, recourir au sérum chloruré sodique, à la dose de 300 à 500 grammes par jour, donné soit par la voie hypodermique, soit par la voie rectale.

CHAPITRE X

DES ICTÈRES GRAVES

D'après la définition donnée dans le chapitre précédent, nous désignerons sous le nom d'*ictères graves* les ictères où la cellule hépatique est frappée plus ou moins rapidement dans sa vie anatomique et fonctionnelle, en même temps que la dépuration rénale devient insuffisante.

Cette définition, purement physiologique, néglige le côté clinique de la maladie, que nous connaissons bien, et aussi le côté pathogénique sur lequel nous n'avons encore que des présomptions. Elle est donc très incomplète et ne peut servir qu'à marquer une ligne de démarcation provisoire entre les ictères bénins et les ictères graves

Cette question des ictères graves, toute récente encore puisqu'elle ne remonte pas même à un demi-siècle, a cependant déjà une histoire bien tourmentée [1].

Le premier document scientifique est dû à Rokitansky, qui, en 1843, décrit les lésions de l'atrophie aiguë du foie et les relie au syndrome de l'ictère grave.

En 1845, Budd décrit la maladie sous le nom de « fatal jaundice », et Ozanam en 1846 et 1849 affirme la nature « essentielle » de l'ictère grave, son indépendance de toute lésion anatomique spéciale.

Dès lors sont établis les deux courants d'opinion entre lesquels se partageront tour à tour les observateurs. Les uns, anatomistes avant tout, ne verront dans l'ictère grave que l'atrophie jaune aiguë du foie (Lebert (1854), Bamberger (1857), Freichs (1858), ou l'hépatite parenchymateuse diffuse. Les autres, se basant sur les faits négatifs, se refuseront à cette localisation organicienne étroite, et, avec Monneret, Genouville (1859), admettront la nature essentielle de l'ictère grave, avec Blachez, Hérard, Trousseau, en feront une maladie générale analogue aux grandes infections.

De nos jours, ces opinions contradictoires et trop exclusives se sont conciliées dans une doctrine plus large, que nous exposerons plus loin, et à laquelle ne manque qu'une notion, capitale il est vrai, celle de l'agent pathogène initial du processus.

[1] Pour l'historique et la bibliographie jusqu'en 1879, consulter l'excellente thèse de Mossé (Paris, 1879).

L'ictère grave peut se montrer comme une maladie primitive, autonome, survenant en pleine santé, ou comme un syndrome secondaire, plus ou moins tardif, venant clôturer une propathie hépatique. Ces deux groupes de faits demandent une étude distincte.

1° **L'ictère grave primitif** est rare, et son déterminisme étiologique est assez vague.

Maladie surtout de l'âge adulte, il peut cependant s'observer par exception chez des enfants; Rosenheim[1] en a vu un cas typique chez une fillette de 10 ans; Ashby[2] chez un enfant de 4 ans.

La plus grande fréquence chez la femme est due à l'action prédisposante de l'état gravidique et puerpéral, car en dehors de cette condition toute spéciale c'est l'inverse qui a lieu, et le nombre des cas observés chez l'homme devient prédominant.

Toutes les causes dépressives, morales ou physiques, le surmenage, la misère, la grossesse, peuvent intervenir comme causes prédisposantes. Au même titre, agissent toutes les propathies hépatiques, alcoolisme habituel ou aigu (Leudet), existence antérieure d'un ictère catarrhal (A. Mossé).

D'autre part, quelques conditions spéciales sont des causes indubitables d'ictère grave.

Parmi les intoxications, le phosphore est le poison type. Le chloroforme, dans des cas heureusement rares, peut, après les anesthésies chirurgicales, tuer par ictère grave.

L'infection la plus nocive semble peut-être la syphilis secondaire, surtout chez la femme, au cours de syphilis récentes et parfois de malignité précoce. Les faits de Senator, de Neumann, d'Engel-Reimers, de Talamon, de Simmonds, de Bozzolo, sont trop concordants pour que l'on puisse admettre qu'il s'agit là de coïncidences. Nous aurons à revenir sur ces faits à propos de la syphilis du foie.

La fièvre typhoïde peut également, par voie d'infection biliaire, amener un ictère grave mortel au cours ou au déclin de la maladie (cas de Sabourin[3]). De même d'autres grandes infections, érysipèle, ostéomyélites, septicémies, etc.

En dehors de ces causes individuelles, restent à noter les conditions qui semblent faire éclore les petits foyers épidémiques que l'on a parfois observés dans les casernes, les prisons, dans les petites localités. Ce sont les mêmes que nous avons relevées dans l'étiologie des épidémies d'ictères infectieux bénins : eaux contaminées, mauvaise canalisation des égouts, émanations putrides de tout genre, fréquence surtout en été et en automne.

En somme, rien, dans toute cette étiologie de l'ictère grave, ne va au fond des choses; nous en sommes là où on en était pour la fièvre typhoïde avant la découverte du bacille d'Eberth. Non seulement l'agent pathogène nous reste inconnu, mais nous verrons que nous ne savons même pas s'il est microbien ou simplement toxique, s'il est d'origine extrinsèque ou autochtone. Les causes secondes seules nous sont accessibles.

(1) TH. ROSENHEIM. *Zeit. f. klin. Med.*, t. XV, nos 5 et 6.
(2) ASHBY. *British med. Journ.*, novembre 1882.
(3) SABOURIN. Fièvre typhoïde, ictère grave, mort, atrophie jaune aiguë du foie. *Revue de méd.*, 1882, p. 600.

L'histoire clinique de l'ictère grave présente, au contraire, peu de lacunes. Suivant la prédominance de tels ou tels symptômes, on a décrit à l'ictère grave une forme hémorragique, une forme nerveuse, une forme mixte. Ce sont là des divisions un peu artificielles, car ces divers genres d'accidents se mélangent ou se succèdent presque toujours, et mieux vaut se baser sur l'évolution de la maladie. On peut, à ce point de vue, distinguer trois groupes de faits :

Dans les cas les plus aigus, la maladie débute par un frisson, une violente céphalée, de la rachialgie, des vomissements; la fièvre est inconstante, et l'ictère peut apparaître dès le premier jour. La marche et l'intensité des accidents peuvent être telles que la mort survienne en trente heures (cas de Blachez), en quarante-huit heures. Cette forme presque foudroyante de l'ictère grave est des plus rares.

Beaucoup plus souvent, la maladie confirmée est précédée par une *phase préictérique* qui reproduit le syndrome initial de certains ictères bénins, mais sous une forme encore plus accentuée : courbature intense, sensation de perte absolue des forces, douleurs musculaires ou articulaires, prostration, état presque typhoïde, avec langue sale et tremblante, épistaxis, troubles digestifs; puis du troisième au huitième jour, vers le cinquième le plus souvent, l'ictère vient montrer la nature vraie de la maladie.

Enfin, dans des cas encore plus insidieux, on ne constate d'abord que les signes d'un embarras gastrique prolongé, rebelle au traitement, et accompagné d'emblée d'un malaise profond; l'ictère peut affecter le type catarrhal, et cela pendant 15 et même 20 jours. Pendant toute cette longue phase d'élaboration morbide, on constate souvent une asthénie cardiaque précoce, avec hypotension artérielle, irrégularités du pouls.

Quel qu'ait été son mode de début, l'ictère grave protopathique, une fois cette phase initiale terminée, se caractérise par une série très nette de signes physiques et de symptômes fonctionnels.

L'ictère est constant, généralement assez peu foncé; il peut même disparaître à mesure que la maladie progresse, les matières restant décolorées; c'est là, comme l'a montré Jaccoud, un symptôme des plus graves, la preuve que la cellule hépatique a perdu son pouvoir biligénique, qu'il y a *acholie sécrétoire*.

L'examen des urines y fait constater à la fois l'existence de la biliverdine et de l'urobiline. D'après G. Tissier, les pigments modifiés et l'urobiline se trouveraient surtout dans les cas d'atrophie jaune aiguë du foie, dont ils deviendraient ainsi un bon signe; ils pourraient, au contraire, faire défaut quand au syndrome de l'ictère grave ne s'associe pas la lésion de Frerichs.

Les matières fécales sont, le plus souvent, incomplètement décolorées, sans être argileuses comme dans les ictères par occlusion du cholédoque.

L'exploration du foie donne des résultats très frappants. La région hépatique est douloureuse à la palpation, à la percussion, sans irradiation vers l'épaule droite; cette douleur profonde est assez marquée pour être toujours perçue par le malade, même quand il est en état de torpeur cérébrale, ou de demi-coma. De plus, le volume du foie est, dans un grand nombre de cas, très diminué; de jour en jour, presque, la zone de matité verticale diminue, et on l'a vue tomber à 3 centimètres sur la ligne mamelonnaire au 5e jour de l'ictère, 8e de la maladie (Brouardel). C'est dans les cas de ce genre que la lésion atrophique aiguë du foie se montre la plus nette à l'autopsie. Si la guérison doit avoir

lieu, en même temps que se montrent des phénomènes critiques sur lesquels nous reviendrons, la matité hépatique reprend ses dimensions normales, souvent avec une incroyable rapidité, pouvant en 5 jours passer de 3 à 12 centimètres. Il va sans dire que ces variations de l'aire de matité n'indiquent pas les dimensions réelles du foie, mais seulement l'étendue de la surfacee de contact entre l'organe et la paroi. L'affaissement du foie, sa flaccidité, jouent certainement ici un grand rôle.

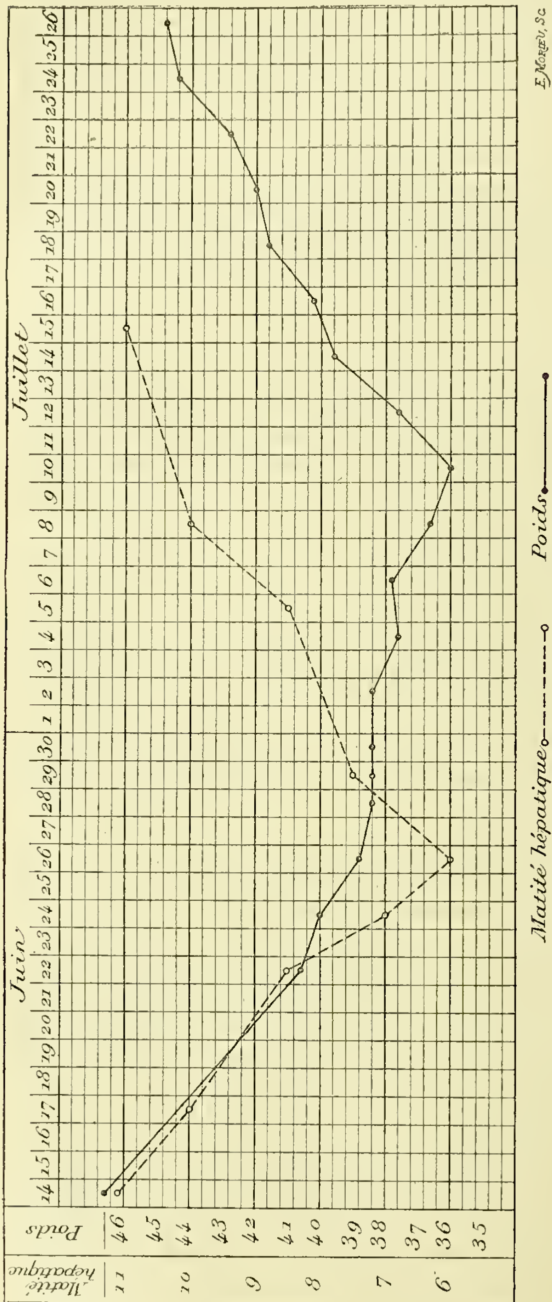


Fig. 5. — Ictère grave terminé par guérison. — Courbes de la matité hépatique et du poids corporel.

A ces symptômes directement hépatiques s'associe souvent le hoquet; je l'ai vu, chez un malade, persister pendant 5 jours.

La rate est généralement tuméfiée, demi-molle, comme elle est dans les maladies infectieuses aiguës; son intumescence peut faire défaut quand il s'est produit des hémorragies intestinales.

La langue est blanche et tremblante, puis sèche et comme rôtie; l'inappétence est absolue, la constipation habituelle. Des nausées, des vomiturïtions, font souvent rejeter tout ce qui n'est pas boisson glacée prise par petites quantités.

Le pouls est petit, en hypotension; les pulsations sont rapides, inégales, s'élevant considérablement au moindre effort. L'asthénie cardiaque fait rarement défaut et contribue souvent à donner à l'ictère une apparence livide et cyanosée assez spéciale. Non seulement le myocarde participe ainsi au processus, mais les valvules elles-mêmes et le péricarde peuvent être touchés (Jaccoud), et l'endopéricardite vient ainsi attester la nature infectieuse de la maladie.

Malgré l'intégrité apparente des poumons, la respiration est suspirieuse, les inspirations rapides et profondes, par une véritable dyspnée de malignité, analogue à la dyspnée de la variole hémorragique. Quinquaud en a donné l'explication, en montrant l'abaissement considérable du pouvoir respiratoire de l'hémoglobine pour la fixation de l'oxygène.

Les téguments peuvent être le siège d'éruptions très diverses : érythèmes polymorphes, ortiés, circinés, roséoliques, scarlatiniformes, participant à la fois de la nature et des rash septicémiques, et des dermatoses urémiques.

On y constate aussi, presque constamment, des sugillations sanguines, des pétéchies, en même temps que se montrent des hémorragies multiples et souvent profuses, épistaxis, hématémèses, melæna, stomatorragie, hématurie; l'hémoptysie est exceptionnelle.

Chez la femme enceinte, la métrorragie et l'avortement sont la règle.

Les symptômes nerveux sont constants et forment avec l'ictère et les hémorragies la triade symptomatique fondamentale de l'ictère grave. Tous les signes cérébro-spinaux des grandes auto-intoxications sont présents, ou se succèdent : céphalée violente et continue, insomnie et agitation nocturne, prostration, état subdélirant ou même délire aigu, soubresauts tendineux, carphologie, crampes, convulsions tétaniques ou épileptiformes même, enfin coma terminal.

Quant à la fièvre, elle est très variable dans ses allures. Pendant les 7 ou 8 premiers jours de la maladie, elle est habituelle, et oscille entre 39 et 40 degrés; mais alors qu'apparaissent les grands syndromes toxiques, la température redevient normale, souvent même hypothermique, en même temps que le pouls, ralenti au début, s'accélère de plus en plus. Le danger est prochain quand les deux tracés vont à la rencontre l'un de l'autre, par la chute de la température et l'ascension du pouls (Mossé). On peut, dans d'autres cas, constater une élévation agonique du thermomètre jusqu'à l'hyperthermie (42°) comme, au contraire, toute l'évolution morbide peut s'accomplir avec des températures normales hypothermiques(1).

Ces modes si variés de la réaction thermique répondent à la complexité des actions toxiques et infectieuses que l'organisme peut avoir à subir dans l'ictère grave : infections biliaires, lésions organiques multiples, intoxications par acholie et par urémie, interviennent chacune pour leur part, d'où une résultante thermogénique très variable.

L'examen des urines donne, au cours de l'ictère grave, les indications les plus précieuses pour le pronostic aussi bien que pour le diagnostic.

Nous avons déjà vu que la réaction biliphéique de l'urine pouvait s'accompagner ou être suivie de la présence de pigments modifiés et d'urobiline. La disparition de la biliverdine, la maladie continuant, est toujours chose grave puisqu'elle implique que la biligénie est abolie ou déviée.

La quantité des urines est *toujours diminuée* dès le début, et pendant la période d'état de la maladie elle tombe au-dessous du litre, parfois à 200 grammes et même moins; cette suppression presque complète de la dépuration rénale ne peut se prolonger sans que les accidents les plus graves d'auto-intoxication ne se montrent.

(1) Cas de DURANTE. *Bull. de la Soc. anat.*, novembre 1893, p. 654.

L'urine est acide, de densité normale ou un peu élevée (jusqu'à 1030). Elle laisse souvent déposer un sédiment brunâtre, où l'examen histologique permet de distinguer, outre des cristaux d'urates et de phosphates, des éléments figurés d'une grande importance : globes de leucine, cristaux aciculaires de tyrosine, agminés souvent en forme de pomme épineuse, cylindres rénaux, hyalins ou granuleux. Cet examen histologique des sédiments ne doit jamais être négligé, et son résultat positif ajoute un fort appoint au diagnostic d'ictère grave.

L'albuminurie est constante (jusqu'à 5 grammes par litre), et c'est bien de l'albumine de néphrite, dense et rétractile. Les dosages isolés en sérine et globuline font défaut.

L'urée, d'après Brouardel et Bouchard, serait augmentée pendant la phase initiale et congestive de la maladie. Mais cette azoturie ne semble pas constante et n'est jamais que passagère. Dès que la maladie est confirmée, c'est au contraire de l'hypoazoturie que l'on constate, et parfois à un degré extrême; l'urée des 24 heures peut tomber à quelques grammes, bien moins encore, à 0,50 (Bouchard), à 0,20 (Quinquaud). Rien n'est plus frappant que cette marche parallèle de l'hypoazoturie et de l'atrophie hépatique.

En revanche, cette urine, si pauvre en urée, est surchargée de matières extractives : leucine, tyrosine, xanthine, hypoxanthine, créatine en grande quantité, acide lactique, substances analogues aux peptones (Schultzen et Riess). La présence des acides biliaires a pu souvent être démontrée.

Les phosphates, les sulfates, les chlorures, sont diminués, et souvent à un haut degré.

Toute cette urologie de l'ictère grave révèle à quel point est troublée l'élaboration des matériaux de désassimilation. Bouchard [1] en a donné une autre preuve directe, en montrant qu'en pareil cas la naphtaline ingérée, au lieu de s'éliminer à l'état de naphtylsulfite de soude, donne naissance à une matière colorante spéciale, d'un violet pourpre analogue à la teinte du permanganate de potasse.

Dans des cas exceptionnels, l'inhibition rénale peut être complète, et j'ai vu un ictérique, frappé d'anurie pendant six jours, succomber le septième jour à des attaques répétées d'éclampsie urémique.

La terminaison de l'ictère grave, quand elle est mortelle, peut avoir lieu par les progrès seuls de l'état ataxo-adynamique ou des hémorragies. Mais elle peut aussi être précédée de tous les signes d'une urémie aiguë : oligurie croissante, céphalée, vomissements et intolérance gastrique, hypothermie, délire plus ou moins violent, attaques éclamptiques, respiration de Cheyne-Stokes, et coma terminal. L'état des pupilles a une grande valeur pour le diagnostic de ces urémies secondaires; au lieu d'être dilatées, comme c'est la règle dans l'ictère grave, elles deviennent punctiformes, et l'on sait combien est grande la valeur du myosis urémique (Bouchard). Suivant l'expression de Richardière [2], les cas de ce genre évoluent comme de véritables *hépato-néphrites aiguës*.

Mais, quoi que l'on en ait dit, la mort n'est pas la terminaison constante, et l'*ictère grave peut guérir*.

Cette idée de la mort inévitable dans l'ictère grave était si communément admise que, pour expliquer les cas terminés par guérison, certains auteurs ont

[1] Ch. Bouchard. *Maladies par auto intox.*, 1887, p. 249
[2] Richardière. *Sem. méd.*, 1890, p. 401.

créé une catégorie spéciale d'ictères dits *pseudo-graves* (Grelletty, *Th. de Paris*, 1875). Cette distinction ne me paraît pas devoir être conservée, et il faut bien distinguer deux groupes d'ictères à symptomatologie inquiétante, et où la guérison peut être obtenue : d'une part, des ictères infectieux bénins, évoluant sans atrophie du foie et sans suppression des fonctions hépatiques (au moins d'une façon durable), et de la perméabilité rénale; nous connaissons déjà les faits de ce genre — et, d'autre part, de véritables ictères graves, avec atrophie du foie, et suppression au moins partielle de ses fonctions.

Mais cette guérison de l'ictère grave ne peut être obtenue que si la perméabilité rénale est conservée ou obtenue, et elle est annoncée par un signe majeur, *la crise urinaire polyurique et azoturique*. Du jour au lendemain, les urines montent à 3 et 4 litres, l'urée à 40 ou 50 grammes, en même temps que diminuent puis disparaissent les matières extractives, les pigments biliaires normaux ou modifiés. La toxicité urinaire est probablement augmentée aussi, et il est vraisemblable qu'il y a, en même temps que polyurie et azoturie, crise hypertoxique (G.-H. Roger). Les recherches de Surmont [1] ont confirmé ces résultats, en montrant que, au cours de l'ictère grave, la toxicité urinaire est diminuée pendant l'évolution de la maladie, et que c'est au moment de la crise seulement que l'organisme élimine les poisons accumulés.

Ces phénomènes de la crise urinaire, signalés d'abord par Bouchard dans une observation demeurée classique, n'ont jamais fait défaut dans les cas, terminés par guérison, où ils ont été recherchés.

Comme autres phénomènes critiques, on a signalé une diarrhée subite, provoquant 10 à 15 selles par jour, des sueurs profuses. Quant aux parotidites suppurées, Mossé leur reconnaît aussi la valeur de phénomène critique, d'après 6 cas dont 5 avec guérison; il est bien probable qu'il ne s'agit là que de coïncidences, la parotidite suppurée, dans l'ictère grave comme dans les autres grandes infections aiguës, ne relevant que de l'invasion ascendante de la glande salivaire par les microbes pyogènes d'origine buccale.

Quoi qu'il en soit, en même temps que se produisent les phénomènes critiques, le foie reprend ses dimensions, souvent, nous l'avons vu, avec une extrême rapidité et il cesse d'être douloureux; l'état général s'améliore; hémorragies et troubles nerveux disparaissent; la convalescence s'établit.

Mais celle-ci est toujours très longue; les malades sont profondément amaigris et faibles; leurs masses musculaires ont comme fondu, et ce qu'il en reste est flasque et débile; le pouls reste mou et très rapidement variable sous l'influence d'une émotion ou du moindre effort. La durée de cette période de convalescence est, en moyenne, de 40 à 60 jours, tandis que, sauf dans les cas suraigus, la période redoutable de la maladie ne se prolonge pas, en général, plus de 12 à 15 jours (Mossé).

Quant à donner le taux moyen de mortalité dans les cas d'ictère grave, les documents actuellement recueillis ne le permettent pas encore; dans trop peu de cas, l'examen méthodique des urines et des fonctions hépatiques a été pratiqué de façon à pouvoir différencier le vrai ictère grave des ictères infectieux bénins. Ceux-ci une fois défalqués, il est probable que la léthalité serait trouvée très élevée.

Il semble que, dans les petites épidémies locales (épidémies de Gaillon, de

[1] SURMONT (de Lille). *Soc. de biol.*, 16 janvier 1893.

Lille), la proportion des cas mortels soit beaucoup plus élevée au début que par la suite; c'est là une analogie de plus entre l'ictère grave et les maladies infectieuses épidémiques (Mossé).

Si au tableau clinique précédent nous voulons comparer celui des ictères graves secondaires, nous trouverons à relever et de grandes analogies et des dissemblances surtout étiologiques.

Il ne s'agit plus ici d'une affection protopathique, attaquant un sujet en pleine santé, mais bien d'un processus surajouté, contingent, survenant au cours et comme dénouement d'une maladie hépatique antécédente. Celle-ci est du reste très variable dans sa nature, et l'on doit distinguer deux groupes de faits :

A. L'ictère grave survient au cours d'un *ictère préexistant*; le type des faits de ce genre, c'est la cirrhose biliaire hypertrophique, où la terminaison par ictère grave secondaire est la règle. Dans les autres ictères par rétention biliaire, et en particulier dans l'ictère lithiasique, elle est bien moins fréquente.

B. Dans les affections hépatiques sans ictère, l'ictère grave peut s'observer également; il constitue une des manières de mourir pour les malades atteints de cirrhose alcoolique, de cancer du foie, de foie cardiaque.

C'est au nom de la multiplicité des conditions pathologiques antérieures du foie que l'on a pu considérer l'ictère grave comme un syndrome terminal commun, qui serait au foie ce que l'asystolie est au cœur, et en faire comme le prologue de la pathologie hépatique (Rendu).

Une telle manière de voir est légitime pour les ictères graves secondaires; elle ne prévaut pas contre la nature spécifique de l'ictère grave primitif, contre les lésions d'atrophie jaune aiguë qui sont si caractéristiques. Nous aurons à revenir sur l'interprétation de tous ces faits.

Cliniquement, les ictères graves secondaires débutent plus ou moins insidieusement, au cours de l'état morbide antérieur. Le malade est pris d'un malaise profond, d'agitation et d'hébétude, puis de délire, de spasmes localisés ou même de convulsions toniques ou épileptiformes; des troubles variés de la sensibilité, sous forme de plaques d'anesthésie ou d'hyperesthésie, se montrent (Stadelmann); peu ou pas de fièvre, ou même de l'hypothermie; hémorragies bien moins abondantes et multiples que dans l'ictère grave primitif, atrophie du foie cliniquement nulle ou médiocre, syndrome urologique analogue à celui que nous avons décrit plus haut; tels sont les traits symptomatiques habituels des ictères graves secondaires. La mort en est le plus souvent la conséquence.

L'anatomie pathologique donne, dans l'ictère grave primitif, des résultats assez frappants pour que le diagnostic puisse souvent être fait même sur la table d'amphithéâtre.

Le foie, dans les cas typiques, présente vraiment l'aspect de l'*atrophie jaune aiguë*. Dans une autopsie faite du dixième au quinzième jour de la maladie, on trouve le foie diminué de volume, pouvant peser moins de 1 kilogramme (500 grammes dans un cas de Quinquaud); il est mou et flasque, s'affaisse comme ridé dans une enveloppe devenue trop large. Il se coupe mal, est très friable, et la surface de section présente un aspect homogène, jaune d'ocre ou couleur de gomme gutte; peu de sang s'écoule hors des vaisseaux; la lobulation hépatique est mal reconnaissable; les vaisseaux biliaires et la vésicule sont vides, ou ne contiennent qu'un mucus peu coloré.

La lésion a-t-elle eu le temps d'arriver à un stade encore plus avancé, le parenchyme de l'organe ne forme plus qu'une pulpe boueuse et demi-diffluente. Dans d'autres cas, à l'atrophie jaune se mélangent plus ou moins irrégulièrement des zones plus denses d'atrophie rouge; des hémorragies punctiformes peuvent également marbrer le parenchyme hépatique.

Cette série d'aspects de la glande hépatique constitue la règle. Mais, si l'évolution clinique a été rapide, le foie peut conserver son volume, son poids, sa fermeté normale; il est seulement teinté plus ou moins par la bile, un peu exsangue, et plus facilement friable. Il peut même parfois sembler absolument sain à l'œil nu, ou être légèrement tuméfié et augmenté de poids (jusqu'à 2000 et 2200 grammes).

Mais les cas d'atrophie jaune aiguë sont de beaucoup les plus fréquents, si bien que, d'après Frerichs, sur 177 cas d'ictère grave, 7 fois seulement la lésion hépatique macroscopique faisait défaut.

Histologiquement, c'est sur la *cellule hépatique* que porte la lésion fondamentale, et celle-ci est essentiellement destructive, nécrobiotique.

Vient-on à faire des dissociations fraîches avec les produits du raclage de la pulpe hépatique, on trouve, suivant le degré et l'ancienneté de la maladie, toute une gamme de lésions cellulaires.

Dans les cas les plus avancés, il n'existe pour ainsi dire plus de cellules glandulaires; on ne trouve que des éléments atrophiés, irréguliers, semés de granulations pigmentaires, protéiques, ou graisseuses, et au centre desquels les réactifs colorants nucléaires ne décèlent plus de noyaux; protoplasma et noyau, tout l'édifice cellulaire est détruit.

Mêmes constatations sur les coupes, toujours friables et difficiles à pratiquer; l'ordination trabéculaire a disparu.

Si les lésions ont eu le temps d'évoluer plus lentement, le stroma conjonctif interlobulaire est épaissi, riche en cellules rondes, parfois comme fibroïde; Cornil et Ranvier n'ont cependant jamais constaté ces lésions interstitielles périlobulaires, au moins à un degré notable.

Cornil a de plus observé (1871) une néoformation abondante de pseudo-canalicules biliaires, pénétrant dans le tiers et même la moitié externe des lobules, pour y former un réseau anastomotique. Quelle est la valeur de cette lésion, du reste assez rare? S'agit-il, comme le suppose Waldeyer, d'un processus de réparation, par bourgeonnement épithélial des canalicules biliaires? on ne sait encore.

Mais il est certain que, dans des cas à issue mortelle, il peut y avoir un début de régénération hépatique; ainsi Neumann et Kolisko, dans un fait d'atrophie jaune aiguë, ont trouvé le foie bourré d'adénomes isolés ou confluents disposés autour des espaces porto-biliaires.

Dans les cas d'ictère grave à marche rapide, alors que le foie est peu ou point altéré à l'œil nu, les constatations histologiques sont tout autres.

La lésion peut être non plus généralisée, mais partielle. Dans les lobules voisins, dans le même lobule parfois, certaines trabécules hépatiques ont subi la fonte granuleuse ou granulo-graisseuse, alors que d'autres trabécules montrent seulement des cellules troubles, un peu tuméfiées et opaques, avec noyau mal coloré, que d'autres enfin semblent normales. Pas de réaction conjonctive, à peine quelques cellules rondes semées dans les espaces portes; pas de néo-canalicules biliaires.

[CHAUFFARD]

Enfin, dans des cas encore plus embarrassants, la structure et l'ordination normale du foie sont conservées. Ces faits sont cependant rares, et d'autant plus que les progrès de la technique moderne permettent de mieux apprécier les lésions nucléaires, les formes diverses de nécrobiose cellulaire.

Même dans ces cas, du reste, l'analyse chimique montre que le foie est malade. Non seulement on trouve de la leucine et de la tyrosine, mais aussi un chiffre presque doublé de matières extractives (Quinquaud); Röhmann[1] a isolé de l'albumose, des peptones, de l'acide sarco-lactique, des acides amidés, de l'alanine.

Mais la leucine et la tyrosine prédominent toujours, dans le foie comme dans la bile, alors que normalement on ne constate jamais leur présence.

Le sang présente les caractères du sang dissous; il se coagule mal, et le sérum reste lie de vin. Sa teneur en urée est très faible, tandis qu'il contient un grand excès de matières extractives anormales, telles que la leucine, la tyrosine, la xanthine, l'hypoxanthine. De plus sa capacité respiratoire est très diminuée. Toute cette hématologie de l'ictère grave est du reste très insuffisamment connue, et demanderait de nouvelles recherches; elle montrerait, probablement, qu'à la période d'état de la maladie, alors que les urines sont *hypotoxiques*, le sang est *hypertoxique*, de sorte qu'il y a comme un rapport inverse entre l'état de saturation toxique des deux humeurs, suivant l'état de la perméabilité éliminatrice du rein.

Les reins sont gros, mous et pâteux; leur substance corticale est épaissie, d'un jaune verdâtre; les pyramides sont rouge lie de vin. Au microscope, on voit l'épithélium de certains tubuli trouble et tuméfié, ou en état de dégénérescence granulo-graisseuse; d'autres tubuli présentent seulement de l'infiltration biliaire, des cylindres hyalins.

Dans les cas où la lésion rénale atteint son maximum, les reins sont d'un blanc jaunâtre et présentent partout des lésions épithéliales en même temps que glomérulaires.

La rate est tuméfiée, friable, comme diffluente, présentant l'aspect typique des splénomégalies infectieuses.

Le cœur est mou, facile à déchirer, et présente souvent des lésions de dégénérescence granulo-graisseuse, surtout vers ses bords et à la pointe des ventricules. Il peut y avoir de l'endo-péricardite, des ecchymoses du péricarde.

Dans les ictères graves secondaires, le complexus anatomo-pathologique est un peu différent.

Le foie est doublement malade, par sa lésion première, initiale, et par la lésion surajoutée qui a déterminé le syndrome de l'ictère grave. Celle-ci, comme dans la forme protopathique, aboutit à la mort de la cellule, mais le plus souvent par voie de dégénérescence granulo-graisseuse. C'est donc toujours l'altération cellulaire, rapide et diffuse, qui constitue le véritable substratum anatomique des ictères graves.

Les autres lésions d'organes sont moins nettement accusées, plus banales, au cours des ictères graves secondaires. L'état du rein doit toujours être vérifié histologiquement; pour le rein, comme pour le foie, comme pour le cœur, l'examen à l'œil nu ne donne que des résultats très insuffisants.

(1) RÖHMANN. *Berlin. klin. Woch*, 1888, nos 43 et 44.

La pathogénie des ictères graves a donné lieu à de longues controverses, et comporte encore bien des lacunes. Elle soulève deux questions fondamentales.

A. Quelle est la nature de l'agent pathogène, qui donne comme le branle au processus morbide? S'agit-il de microbes, s'agit-il de toxines, et, dans l'un ou l'autre cas, l'agent pathogène est-il d'origine extrinsèque ou autochtone?

L'origine microbienne directe de l'ictère grave ne repose encore que sur des données bien insuffisantes. Les bacilles signalés par Klebs, les microcoques d'Eppinger, de Hlava, de Balzer, n'ont donné lieu qu'à des constatations cadavériques, et leur valeur pathogénique est du moins très douteuse. Le microcoque en point simple, en point double, en chaînette, constaté par Boinet et Boy-Tessier dans le sang digital pendant la vie, dans les cellules hépatiques à l'autopsie, n'est guère mieux caractérisé. Le Gall a obtenu des cultures de staphylocoque doré avec le sang, dans deux cas d'ictère grave primitif. Girode [1], de même, a pu, au cours d'un ictère grave pendant la grossesse, constater, pendant la vie comme après la mort, une infection généralisée par le staphylocoque doré; mais la préexistence de l'avortement aux constatations bactériologiques introduit ici une cause d'incertitude, et ramène à l'idée d'une infection surajoutée d'origine utérine. Dans deux autres cas d'ictère infectieux, c'est un bacille analogue au bacterium coli commune que le même auteur a constaté.

Depuis lors, différents agents pathogènes ont été constatés ou incriminés : streptocoques (Babès, Létienne et Lévy); staphylocoques, dans les formes hyperthermiques (Hanot); colibacilles, dans les formes hypothermiques (Hanot, Boix); proteus fluorescent (H. Jæger, V. Kolli); bacilles indéterminés.

Et à côté de ces faits peu concordants, souvent peu précis, que de constatations négatives, que de faits où l'examen de coupes du foie, les cultures même, n'ont décelé aucun micro-organisme!

La théorie microbienne de l'ictère grave, séduisante *a priori*, vraie probablement pour un certain nombre de faits, n'est donc pas encore pleinement démontrée, et ne saurait, en tous cas, être généralisée.

Peut-être est-ce dans l'intestin, plutôt que dans le foie ou même les voies biliaires, qu'il faudrait chercher à saisir l'agent pathogène : infection par les voies digestives, élaboration microbienne de toxines intestinales anormales, action destructive de ces toxines absorbées sur la cellule hépatique, tel pourrait être l'enchaînement des premiers actes morbides de l'ictère grave, et une telle conception cadrerait bien avec ce que nous savons de l'étiologie, de l'épidémiologie; elle établirait un lien de plus entre l'ictère grave et certains ictères infectieux bénins.

B. S'agit-il, au contraire, d'une toxine extrinsèque, directement ingérée et absorbée? Nous l'ignorons. Mais on peut, en tout cas, affirmer que c'est un poison soluble qui attaque et détruit la cellule hépatique, qu'il soit sécrété par les microbes autochtones devenus virulents, ou par des germes d'origine extrinsèque.

Ce poison a son analogue en chimie minérale, c'est le phosphore, et on sait qu'il y a presque identité entre les lésions et les symptômes de l'intoxication phosphorée aiguë et de l'ictère grave. On peut, au point de vue de la nocivité

[1] GIRODE. Quelques faits d'ictère infectieux. *Arch. de méd.*, janvier et février 1891.

hépatique, échelonner comme en une série ascendante la toluylène-diamine, le phosphore, le poison de l'ictère grave (Stadelman).

Cette ptomaïne, cette toxalbumine de l'ictère grave, rien ne dit, du reste, que l'origine microbienne en soit toujours la même, et plusieurs espèces bactériennes peuvent peut-être sécréter des toxines à réactions, pourrait-on dire, pseudo-phosphoriques.

Les recherches récentes sur les sérums cytolytiques spécifiques permettent même de supposer que des ferments pathologiques, d'excessive nocivité, peuvent intervenir et exercer sur la cellule hépatique une action élective. Expérimentalement, Delezenne [1] a pu chez le chien déterminer une atrophie jaune aiguë avec lésions strictement limitées au foie, en injectant 2 à 4 centimètres cubes par kilogramme d'animal de sérum de canard rendu hépatolytique. C'est assurément là l'expérience récente la plus suggestive en matière d'ictère grave, et elle plaide bien plus en faveur d'une pathogénie par cytolyse chimique que par infection.

Mais laissons là ces hypothèses, revenons aux faits démontrés. Ils nous conduisent à admettre, avec Bouchard [2], une auto-intoxication complexe; que le poison pathogène soit apporté directement par la veine porte, ou qu'il s'accumule dans le foie à cause de l'énorme vascularité de cet organe, il attaque la cellule hépatique, l'atteint plus ou moins profondément dans sa vitalité et ses fonctions.

Du même coup, le foie perd sa fonction d'arrêt pour les poisons, les peptotoxines absorbées; il les laisse passer dans le courant sanguin. Il n'élabore plus ou élabore d'une façon viciée les produits normaux de l'assimilation digestive; au lieu de faire de l'urée, il ne fait plus que des substances extractives moins oxydées et plus toxiques.

A ces causes d'intoxication s'ajoute l'imprégnation biliaire des tissus et des humeurs, la rétention de la bilirubine et des acides biliaires, jusqu'au jour où la fonction biligénique devenant à son tour supprimée, il y a vraiment suppression fonctionnelle du foie, *asphyxie hépatique* suivant l'expression de Jaccoud, *acholie vraie*.

Pour échapper aux conséquences de cette auto-intoxication cumulée, la meilleure défense de l'organisme, c'est l'émonction rénale; que le malade continue à uriner largement, et la crise urinaire et toxique pourra achever la guérison.

Mais trop souvent il n'en va pas ainsi, et le rein devient, à son tour, insuffisant. Qu'il soit déjà malade antérieurement, ou qu'il ne résiste pas à l'agression du poison pathogène d'abord, et ensuite des toxines secondaires, et la néphrite aiguë se montrera, avec son cortège propre d'oligurie et de symptômes urémiques.

Ainsi se superposent et se combinent les toxicités de l'agent pathogène initial, et des intoxications acholique et urémique, en même temps que l'organisme perd ses moyens naturels de défense. Si donc l'infection est peut-être au point de départ de l'ictère grave, c'est l'intoxication qui nous en explique les étapes.

Pour *les ictères graves secondaires*, ce que les recherches récentes nous ont

[1] Delezenne. *Acad. des sc.*, 15 août 1900.
[2] C. Bouchard. *Auto-intox. dans les maladies*, 1888, p. 250.

appris des infections biliaires semble nous apporter l'explication pathogénique. Qu'il s'agisse d'une maladie ictérique ou non, aussi longtemps qu'un nombre suffisant de cellules hépatiques reste inaltéré, les accidents graves sont conjurés. Ils apparaissent en même temps que l'insuffisance hépatique, mais moins bruyants et moins complets que dans l'ictère grave primitif.

Or bien souvent, ce qui intervient pour provoquer cette lésion cellulaire tardive, c'est l'*infection biliaire*; toute l'histoire des angiocholites, de la lithiase biliaire, de la cirrhose biliaire hypertrophique, en donne les preuves.

Le **diagnostic** de l'ictère grave primitif trouve son plus grand écueil dans l'empoisonnement phosphoré aigu. Une fois, dans ce dernier cas, l'ictère constitué, le tableau symptomatique est vraiment presque le même, mais la marche antérieure des accidents est autre; après l'absorption du phosphore, il y a eu immédiatement des phénomènes graves de gastro-entérite douloureuse, aiguë, avec vomissements et déjections à odeur alliacée spéciale; puis tout s'est calmé, et ce n'est qu'après une rémission trompeuse de 3 à 4 jours que se montrent l'ictère et la tuméfaction douloureuse du foie. Cette évolution en deux temps est un des bons signes différentiels entre les ictères graves d'origine phosphorée et infectieuse.

Les **indications thérapeutiques**, au cours des ictères graves, sont des plus nettes.

D'abord, et avant tout, tenir libre la voie d'émonction rénale, et la diète lactée trouve ici son application formelle. On pourra y joindre l'action de grands lavements froids, faiblement antiseptiques, répétée matin et soir.

Le régime lacté, à lui seul, diminue déjà la production des toxines digestives (Bouchard); l'antisepsie intestinale concourra puissamment au même but. On donnera donc les salicylates insolubles de naphtol, de bismuth, le salol au besoin, le benzonaphtol, et cela à doses fractionnées et souvent répétées.

Une autre indication sera tirée de l'état des combustions organiques; la destruction de la matière azotée est troublée, n'aboutit qu'à la formation de produits insuffisamment oxydés, peu solubles, difficiles à éliminer, et toxiques. Pour les faire arriver à l'état d'urée, on pourra recourir à la médication oxydante, par le benzoate de soude, les inhalations d'oxygène. Dans le même but, on a préconisé les injections sous-cutanées d'essence de térébenthine ozonisée et diluée (1); mais cette médication ne doit être essayée qu'avec la plus grande prudence, à cause des propriétés irritantes de la térébenthine pour l'épithélium rénal. Le rein des ictériques doit, avant tout, être respecté.

Voilà quelles sont les indications fondamentales. D'autres, moins spéciales, seront tirées de l'état général du malade, de la fièvre, de la tendance aux hémorragies.

A cet égard, les formes hyperthermiques peuvent donner lieu à des indications spéciales, et notamment à l'emploi de la médication des grandes infections fébriles. Les draps mouillés, les bains froids, peuvent donner les plus beaux succès, comme dans un fait que j'ai publié d'ictère grave hyperthermique, au cours de la grossesse, où par les bains froids j'ai pu obtenir la guérison avec continuation, sans accident, de la grossesse (2). Mais l'hépatique supporte en général mal la réfrigération, et les bains ne devront être donnés qu'avec grandes précautions, et à des températures très modérées, 24° à 25° par exemple.

(1) J. Carreau. *Anal.* in *Revue des sc. méd.*, 1891, p. 568.
(2) A. Chauffard. *Journal des Praticiens*, 1895, p. 305.

CHAPITRE XI

LA CIRCULATION HÉPATIQUE

On ne peut aborder l'étude des congestions ou des cirrhoses hépatiques, sans envisager la circulation sanguine du foie dans ses rapports avec la structure histologique et l'anatomie pathologique de l'organe. Si la dichotomie du foie en glande vasculaire sanguine et glande biliaire ne peut plus être soutenue, il n'en est pas moins vrai que cette dualité se retrouve dans nombre de processus hépatiques, au moins dans leurs origines et leur mécanisme pathogénique. Nous avons déjà vu ce qu'était le foie biliaire; nous devons examiner rapidement ce qu'est le foie sanguin.

L'état de plus ou moins grande réplétion du réseau vasculaire sanguin joue un rôle capital non seulement dans le poids du foie qu'il porte, d'après Sappey, de 1450 grammes à près de 2000 grammes, mais aussi dans son volume, comme l'expérimentation le démontre aisément. Or, ce réseau sanguin est double, aussi bien au point de vue anatomique que physiologique : réseau porte, surtout fonctionnel; et réseau artério-capillaire, surtout nutritif.

Déjà l'embryogénie nous montre cette dichotomie spéciale.

Chez le fœtus, le sang placentaire est apporté par la veine ombilicale persistante, qui vient se jeter dans l'extrémité postérieure du cœur, en se fusionnant avec le bout central de la veine mésentérique.

Sur son tronc commun apparaît un bourgeon cellulaire qui grossit rapidement; ce sera le foie.

Au-dessous de ce parenchyme hépatique embryonnaire, naissent du tronc veineux mésentérique des ramifications vasculaires ascendantes, qui formeront les veines hépatiques afférentes, ou réseau intra-hépatique de la future veine porte.

Au-dessus, descendent du tronc veineux commun les veines hépatiques efférentes, qui se portent au-devant des précédentes; ce sont les futures veines sus-hépatiques.

La partie de l'ancien tronc veineux commun restée libre au delà du foie constitue le sommet de la veine cave inférieure.

De ces notions embryogéniques, deux faits sont à retenir au point de vue médical : le foie est un organe essentiellement veineux, et même *biveineux*; son développement simultané avec celui du cœur et du diaphragme, sa proximité de l'oreillette droite, en font presque un diverticule de cette dernière cavité. Il s'encapsule, pour ainsi dire, dans un réseau veineux, et nous verrons quelles relations intimes Sabourin a montrées entre les veines sus-hépatiques et la capsule de Glisson.

Nous ne pouvons entrer ici dans les détails de pure anatomie descriptive que comporterait la description des vaisseaux sanguins du foie, dans leurs origines, leurs affluents, leur trajet, leurs rapports au niveau du hile. Rappe-

lons seulement que, sur les larges sections de l'organe, les veines portes se divisent dichotomiquement, et s'affaissent grâce au jeu que leur laisse leur gaine conjonctive; les veines sus-hépatiques sont transversales, criblées de petits pertuis, béantes sur la coupe. Ni les unes ni les autres ne présentent de valvules.

La description histologique du réseau vasculaire sanguin du foie, telle qu'elle résulte des travaux classiques de Kiernan en 1833, de Gubler, Kölliker, Hering, Charcot, peut se résumer en peu de mots.

L'unité anatomique est formée par le *lobule hépatique*, incomplètement isolé chez l'homme, bien délimité chez le porc qui a servi de prototype à toutes les descriptions. Il mesure 2 millimètres de long sur 1 millimètre de large. — Au centre du lobule, une veine centrale provenant du réseau sus-hépatique; cette veine, sur les coupes transversales, prend un aspect un peu étoilé, sans branches spéciales visibles; sur les coupes longitudinales, elle prend une forme foliacée. Chaque veine centrale s'insère sur une veine sub-lobulaire, ou sur un canal veineux sus-hépatique.

Les veines sus-hépatiques sont formées d'un endothélium, doublé extérieurement d'une couche fibro-élastique semée de quelques fibres lisses. A l'état sain, elles constituent un des grands points de repère qui servent à la lecture des coupes histologiques du foie; enflammées, elles s'épaississent, se montrent formées d'un tissu comme tendineux et d'aspect très spécial, peuvent même s'oblitérer.

Les capillaires radiés du lobule sont centripètes, reliés entre eux, par de courtes anastomoses transversales, et plus développés à la périphérie qu'au centre du lobule. Leur diamètre moyen est de 10 μ, leur distance moyenne réciproque de 15 μ. Ils séparent les trabécules cellulaires, et chaque cellule hépatique se trouve, par ses faces ou ses arêtes, en rapport avec 2 à 4 capillaires, sans que ceux-ci soient jamais en contact avec un ramuscule biliaire.

Ils sont formés d'un endothélium et d'une tunique propre; leur importance pathologique est très grande, et dans leur petite cavité s'accumulent souvent les globules sanguins, ou les microbes charriés par le sang.

Les veines portes restent péri-lobulaires, et cheminent toujours accompagnées d'un rameau artériel, et de un ou plusieurs canaux biliaires. Ces différents vaisseaux sont compris dans une gaine conjonctive commune, d'où, sur les coupes transversales, un aspect spécial. On désigne ces régions sous le nom d'espaces porto-biliaires quand les vaisseaux sont de petit calibre, de canaux porto-biliaires quand ils sont volumineux. Chaque lobule reçoit toujours 5 à 6 rameaux portes différents.

Un endothélium, une tunique fibreuse, des faisceaux conjonctifs engainants, telle est la structure des rameaux portes.

L'artère hépatique ne joue qu'un rôle plus secondaire; simple vaisseau de nutrition, elle alimente en partie les lobules, mais surtout les parois veineuses et biliaires des vaisseaux adjacents. Les veinules qui lui correspondent se jettent dans la veine porte, et lui forment comme autant de racines intra-hépatiques.

Cette description traditionnelle du lobule hépatique est vraie, d'une vérité toute objective; mais elle est incapable d'expliquer l'ordination des lésions pathologiques. Pour pouvoir interpréter celle-ci, il faut partir de cette notion, introduite d'abord dans la science par Eberth, que le foie est une glande tubulée,

comme l'embryogénie aussi bien que l'anatomie comparée en font foi ; il faut admettre, et Sabourin l'a amplement démontré dans son bel ouvrage sur la Glande biliaire de l'homme (1888), que le lobule hépatique n'est qu'une fausse unité, inapplicable à la pathologie; que la vraie unité, restituée par l'histologie pathologique, c'est le *lobule biliaire.*

Toute l'anatomie pathologique du foie nous montrera que la trabécule hépatique réagit comme le ferait un parenchyme glandulaire tubulé.

Quant au lobule biliaire, chez certains animaux tels que le phoque, il existe à



Fig. 4. — Coupe demi-schématique de foie normal.

P. Système porto-biliaire. — H. Système sus-hépatique. — SHG. Veines sus-hépato-glissoniennes.

Les figures 6, 10, 12 sont superposables, avec la lésion surajoutée, à la figure ci-dessus qui servira de terme de comparaison. Ces quatre figures inédites sont dues à M. Sabourin, que nous ne saurions trop remercier de ce très obligeant et gracieux concours.

l'état de pureté. Chez l'homme, l'anatomie pathologique seule le démontre. Elle nous apprend que, pour le foie comme pour les autres glandes, les lobules se groupent autour des canalicules biliaires ou canaux d'excrétion ; ceux-ci, réunis aux vaisseaux sanguins afférents, forment le pédicule axial du lobule, les vaisseaux sanguins efférents rampent à la périphérie du lobule. Par conséquent, pédicule porto-biliaire central, veines sus-hépatiques périphériques au lobule biliaire.

Le lobule biliaire a donc « pour domaine glandulaire tout le parenchyme

groupé autour d'un espace porte, domaine qui s'étend excentriquement jusqu'au premier système des veines sus-hépatiques. Mais ce domaine n'est pas homogène, puisqu'il est formé aux dépens de plusieurs lobules hépatiques. Il faut donc que chaque *lobule hépatique* soit composé de segments distincts appartenant chacun à des *lobules biliaires* différents ». (Sabourin).

De toutes les circulations locales, la circulation hépatique est une de celles qui présentent, à cause de la complexité anatomique de son réseau, les particularités les plus curieuses.

A. L'afflux du sang par l'artère hépatique se trouve entravé à chaque mouvement inspiratoire, à cause de l'augmentation que subit alors la pression intra-abdominale. L'inverse a lieu pendant l'expiration. Rosapelly a démontré que le liquide injecté par l'artère hépatique, sous une pression de 8 à 10 centimètres de Hg, ne ressort que par les veines sus-hépatiques, bien que les veines portes restent béantes.

B. Dans le réseau porte, la pression du sang afférent est très faible, et varie entre 7 et 24 millimètres de Hg. Dans les veines sus-hépatiques, la tension moyenne est encore plus basse, puisqu'elle oscille entre un maximum de + 4 millimètres Hg, et un minimum de — 5 millimètres Hg.

Le sang, cheminant toujours dans le sens de la pression la plus forte à la plus faible, passe donc facilement du réseau porte dans le réseau sus-hépatique.

Les mouvements respiratoires viennent encore faciliter la circulation veineuse intra-hépatique.

A chaque inspiration, la pression intra-abdominale monte, tandis que baisse la pression intra-thoracique; le foie est refoulé, comme exprimé par le diaphragme, en même temps que l'embouchure de la veine cave inférieure est attirée en bas et maintenue largement béante.

Pendant l'expiration, au contraire, les réseaux veineux portes et sus-hépatiques se remplissent.

Si l'on ajoute à cette influence capitale des mouvements respiratoires l'action des causes adjuvantes, telles que l'adhérence au parenchyme et la béance des veines sus-hépatiques, le péristaltisme intestinal, les contractions rythmiques propres du tronc porte et de l'embouchure de la veine cave inférieure, l'action aspiratrice de la diastole de l'oreillette droite, on comprendra par quel luxe de moyens physiologiques est assurée la circulation intra-hépatique, et combien se trouve ainsi amplement compensée l'absence de valvules portes ou sus-hépatiques.

Et ce n'est pas tout; des *voies de dérivation sanguine* forment un complément de protection.

Déjà Claude Bernard avait montré que, chez le cheval, 5 ou 6 rameaux portes vont se jeter directement dans la veine cave inférieure. Chez les vertébrés non mammifères, surtout les oiseaux, de larges communications dérivatives se font par le système veineux de Jacobson.

Les recherches récentes de Sabourin, de Brissaud, ont montré également des communications directes chez le phoque, qui présente, nous l'avons vu, un type parfait de foie biliaire.

Chez l'homme, des voies de dérivation en miniature se font normalement par les veines sus-hépato-glissoniennes, c'est-à-dire par ces veinules portes, satellites

des artérioles hépatiques, et qui s'anastomosent avec les veinules efférentes des parois veineuses sus-hépatiques.

En elles-mêmes, ces communications sont purement histologiques, et ne constituent normalement qu'un simple vestige embryonnaire. Elles peuvent, à l'état pathologique, acquérir une véritable importance.

Il en va de même pour les veines portes accessoires; sur les 5 groupes que décrivent les anatomistes, 2 peuvent contribuer à la suppléance partielle de la circulation intra-hépatique. Un groupe supérieur correspond aux veines portes accessoires du ligament suspenseur, et aux veines gastro-épiploïques, avec leurs anastomoses œsophagiennes dont nous verrons l'importance. Inférieurement, descend le groupe parombilical, où la veine ombilicale, d'après Baumgarten, resterait même perméable.

Toutes ces notions trouveront, à propos des cirrhoses du foie, leur application directe.

Ajoutons, en terminant, que d'après Rosapelly la vitesse moyenne de parcours du sang veineux dans le foie serait de 4 à 5 millimètres par seconde.

Quant à l'influence régulatrice que le système nerveux exerce sur la circulation intra-hépatique, son examen nous entraînerait à une discussion trop longue, et dépourvue encore de conclusions bien certaines. Contentons-nous de rappeler que l'expérience célèbre de Claude Bernard, la piqûre du plancher du ventricule, détermine une hyperémie intense du foie. Cette hyperémie n'est pas vaso-paralytique, car, d'après Marc Laffont, elle ne dure, ainsi que la glycosurie, pas plus de 24 heures. Il est probable que la piqûre excite des centres bulbaires vaso-dilatateurs bilatéraux et symétriques. Les nerfs vaso-dilatateurs qui émanent de ces centres descendent dans la moelle jusqu'à la 1re paire dorsale, à partir de laquelle, peut-être jusqu'à la 5e paire, ils sortent pour se jeter dans le cordon sympathique thoracique, et de là dans les nerfs splanchniques.

Les pneumogastriques semblent avoir une influence opposée, et jouer le rôle de nerfs vaso-constricteurs. D'après Rodriguez [1], l'excitation des filets centripètes du pneumogastrique, pris au cou ou au-dessus du diaphragme, détermine une augmentation constante (par voie réflexe) de la pression dans les capillaires hépatiques; au contraire, la faradisation des filets centrifuges détermine, dans la plupart des cas, un abaissement assez net de cette pression, ou au moins une tendance à l'abaissement.

CHAPITRE XII

DES CONGESTIONS HÉPATIQUES

Les processus congestifs forment dans la pathologie de chaque organe une région mal limitée, indécise, occupant, pour ainsi dire, les frontières de la maladie. A quel moment la simple hyperémie fonctionnelle devient-elle pathologique? Dans quels cas la congestion, simple élément anatomique si banal et si variable, mérite-t-elle d'être individualisée en une entité morbide?

[1] Rodriguez. *Contribution à l'étude de la physiologie du foie.* Thèse de Paris, 1890.

Pour le foie, plus que pour tout autre organe, la ligne de démarcation est incertaine. Ce que l'on peut dire de plus général, c'est que la congestion hépatique ne devient maladie que par l'intensité, ou par la répétition et la durée des incitations morbides.

Mais alors nous nous trouvons en présence de deux types absolument distincts, dans leur pathogénie, leurs lésions, leur évolution clinique et leur traitement. Nulle part ne se trouve mieux justifiée la dichotomie classique qui distingue les congestions actives des congestions passives.

I

Les congestions actives du foie touchent de bien près à l'hépatite; trop souvent elles n'en sont que le point de départ ou l'ébauche.

Leur étiologie relève tout entière de deux facteurs qui s'associent en proportions variables : l'irritation toxique directe de la cellule hépatique, et la vaso-dilatation active par réaction nerveuse.

L'apport des agents toxiques se fait par la veine porte, et à ce titre, la congestion hépatique est sous la dépendance directe du chimisme gastro-intestinal.

C'est pour cela que, chez l'alcoolique, le gros mangeur, le buveur de vin surtout, le foie trahit si souvent sa souffrance par un état congestif habituel, entrecoupé de poussées subaiguës; et ces congestions hépatiques à répétition sont d'autant plus importantes à connaître, qu'elles peuvent être l'avant-coureur, le signe initial d'une cirrhose alcoolique au début de son évolution.

La goutte procède, elle aussi, souvent par poussées congestives sur le foie, et Scudamore, Gairdner, Garrod ont insisté sur la tuméfaction hépatique douloureuse comme signe prémonitoire de l'accès goutteux.

Bien plus fréquemment encore, au cours de la dilatation permanente de l'estomac, Bouchard a constaté la fluxion active du foie, procédant par poussées successives, et pouvant ainsi peu à peu chasser le rein droit de sa position physiologique, en faire un rein abaissé et mobile.

Certains empoisonnements aigus, par l'oxyde de carbone par exemple, ont également leur rôle étiologique.

Mais avec le phosphore la lésion est plus profonde, et confine d'emblée à l'hépatite dégénérative.

De même, les lésions complexes du foie dans les maladies infectieuses aiguës, dans celles notamment qui revêtent le type dit bilieux, dans certains accès paludéens pernicieux, dans la fièvre ictéro-hématurique, relèvent beaucoup plus de l'hépatite que de la simple hyperémie active. Elles méritent une étude à part.

Dans un groupe de faits tout différents, ce n'est plus l'incitation cellulaire qui semble le premier acte du processus; la fluxion se fait par un mécanisme de réaction nerveuse, par vaso-dilatation réflexe. Ainsi agissent, par fluxion vicariante, la suppression d'un écoulement menstruel ou hémorroïdaire, la ménopause, les coups de froid, etc.

Reste la question si controversée des influences climatériques. Existe-t-il une congestion hépatique des pays chauds, qui ne relève que de l'ensemble des conditions météorologiques? Longtemps, on a admis que les hautes tempé-

ratures extérieures pouvaient, à elles seules, provoquer et entretenir l'hyperémie hépatique.

Cette théorie est aujourd'hui beaucoup moins admise, et les travaux de Kelsch et Kiener [1] ne lui sont nullement favorables. D'après les observations faites en Algérie par ces auteurs, derrière tout cas d'hyperémie du foie, aiguë ou chronique, se cache une cause pathologique, telle que la malaria, la pneumonie, la dysenterie.

On ne doit pas oublier, cependant, que le passage brusque d'un climat tempéré dans un climat chaud modifie profondément la statique dynamique et fonctionnelle de l'organisme; que, suivant l'expression de Michel Lévy, « changer de climat, c'est naître à une nouvelle vie ».

Chez l'Européen transporté en climat chaud, et non encore acclimaté, l'hématose pulmonaire diminue, l'urine devient rare et pauvre en urée, les fonctions digestives s'alanguissent, le poids du corps diminue, l'anémie tropicale se développe peu à peu.

Au milieu de cet amoindrissement général des fonctions organiques, se produit une suractivité circulatoire et sécrétoire de la peau, et, en même temps, une légère exaltation de la fonction biliaire. Rattray a constaté une élimination fécale exagérée du pigment biliaire chez les non-acclimatés,

Il est donc vrai de dire que, chez l'Européen transplanté dans les pays chauds, le foie se trouve bientôt *en imminence morbide*. Vienne une cause occasionnelle, telle que le refroidissement nocturne, un régime alimentaire trop abondant ou trop épicé, ou surtout un excès alcoolique, et le foie réagira sous forme de poussée congestive; que le germe infectieux de la dysenterie, de la malaria, trouve le terrain ainsi préparé, et des lésions bien autrement graves apparaîtront.

C'est à l'ensemble de ces causes prédisposantes et occasionnelles, à la fréquence de leur action, que la pathologie exotique doit son caractère bilieux si frappant.

Le foie congestionné est volumineux, lourd, d'un rouge sombre, Son parenchyme présente partout une consistance homogène, et un peu friable. A la coupe, on trouve un tissu uniformément rouge foncé, parfois semé d'ecchymoses surtout sous-capsulaires. Le sang s'écoule en larges nappes des vaisseaux sectionnés. La vésicule biliaire est distendue par une bile épaisse et haute en couleur.

Au microscope, les vaisseaux radiés des lobules sont dilatés et gorgés de globules rouges et de leucocytes. Les cellules hépatiques sont, elles aussi, tuméfiées, troubles, chargées de granulations pigmentaires d'un jaune d'or; l'angiocholite des petits vaisseaux biliaires, l'infiltration granulo-graisseuse des cellules glandulaires, n'apparaissent que dans les formes plus graves, quand l'hépatite a succédé à l'hyperémie.

L'histoire clinique des congestions aiguës du foie se caractérise par un ensemble de symptômes fonctionnels et de signes physiques.

Le début est subaigu, plus rarement aigu et accompagné de frissons. D'emblée se montre dans l'hypocondre droit un malaise profond, une tension douloureuse, avec irradiation vers l'épaule droite. Le malade est obligé de s'aliter, de s'immobiliser dans le décubitus dorsal ou latéral droit.

[1] KELSCH et KIENER. *Traité des maladies des pays chauds*. Paris, 1889, p. 172.

La palpation du foie est pénible et montre que l'organe est uniformément tuméfié, turgescent, et qu'il déborde les fausses côtes de deux à trois travers de doigt.

Au bout de deux ou trois jours, on constate une teinte subictérique des conjonctives, puis un ictère franc, mais en général peu foncé. Cet ictère est en général pléiochromique et s'accompagne de diarrhée bilieuse; l'obstruction du cholédoque, quand elle se produit, est plus tardive, et montre que la simple congestion hépatique du début n'a été que l'entrée en scène d'un processus plus durable, d'un ictère le plus souvent infectieux.

Les urines, pendant la phase polycholique, sont rares, d'un rouge brunâtre, à la fois biliphéiques et urobiliques. L'urobiline se constate encore dans l'urine alors que le pigment biliaire en a disparu. La glycosurie alimentaire est fréquente; l'urée éliminée en quantité souvent très exagérée, jusqu'à 40 et 60 grammes par 24 heures, et l'azoturie donne ainsi comme la mesure de l'intensité du molimen congestif.

Malgré l'absence habituelle de fièvre, on constate toute une série de phénomènes associés, tels que la tuméfaction de la rate, les épistaxis, l'anorexie avec goût amer dans la bouche, la flatulence abdominale, parfois même la dyspnée et la toux hépatique. La perte des forces, l'amaigrissement, l'état de langueur du malade, montrent combien son état général est rapidement touché.

La durée de ces troubles généraux et locaux est assez variable pour qu'on puisse distinguer trois formes cliniques principales.

A son degré minimum, sous un type simplement ébauché, évolue la congestion hépatique sourde et presque latente des malades atteints d'ectasie gastrique. Il faut la chercher pour la trouver, et nous avons vu comment elle peut provoquer l'abaissement progressif du rein droit.

Le type subaigu, passager, durant de 8 à 10 jours, est le plus fréquent dans nos pays; c'est lui qui accompagne les écarts de régime, les excès alcooliques. Peu grave en lui-même, il ne doit cependant être ni négligé, ni oublié. Il constitue déjà une petite tare hépatique, dont l'avenir seul indiquera la valeur.

Enfin, dans les pays chauds, la congestion hépatique est vraiment une maladie grave; qu'elle revête une forme aiguë, ou procède par paroxysmes successifs, par poussées fluxionnaires à répétition, elle doit être surveillée de très près; on doit toujours se demander si, derrière l'hyperémie hépatique, ne se cache pas une lésion plus profonde, abcès central, ou début d'une cirrhose paludéenne.

Le pronostic reste donc toujours subordonné aux conditions étiologiques et évolutives de chaque cas, et il doit tenir compte non seulement des phénomènes actuels, mais au moins autant des conséquences éloignées. Que d'hépatiques soi-disant guéris, dont la lésion survit et progresse à petit bruit, jusqu'à l'échéance de la cirrhose confirmée, ou de l'ictère infectieux!

Le traitement doit donc être immédiat et énergique. On appliquera sur la région hépatique des ventouses sèches et scarifiées; une dose de calomel amènera une déplétion biliaire immédiate; au moyen du régime lacté et des antiseptiques intestinaux, on s'efforcera de provoquer la diurèse et de modifier le chimisme intestinal.

Dans les formes prolongées, à répétition, pour les gros foies congestifs des dysentériques ou paludéens, on retirera les plus merveilleux effets des cures thermales à Vichy ou à Carlsbad. L'hydrothérapie générale, combinée aux douches locales sur la région hépatique, pourra aussi rendre de précieux services.

[CHAUFFARD.]

II

L'étude de l'embryogénie hépatique nous a montré que le foie se développait en même temps que le cœur, qu'il constituait comme un diverticule de l'oreillette droite. La pathologie apporte une preuve encore plus frappante de la solidarité anatomique et fonctionnelle des deux organes. A propos de l'ictère, nous avons eu déjà à signaler les cardiopathies d'origine hépatique; c'est l'autre face du problème que nous allons maintenant envisager, en étudiant les *foies cardiaques*.

Après le poumon, nul autre organe ne joue un rôle aussi important que le foie dans l'histoire des cardiopathies. Son examen s'y impose toujours; il comporte de précieuses indications pronostiques et thérapeutiques.

Cette notion du retentissement des maladies cardiaques sur le foie est en somme assez récente, puisque les premières descriptions un peu nettes sur ce point ne datent que de Corvisart (1818), d'Andral, de Gendrin.

Bientôt, la confusion se fit avec les cirrhoses du foie encore à peine connues[1], et tandis que Henle, Oppolzer, Förster regardaient les maladies du cœur et du poumon comme une des causes de la cirrhose, d'autres auteurs, tels que Budd, Handfield Jones, Bamberger, leur refusaient cette influence.

En 1856, Virchow signale le premier, à propos d'un cas de foie muscade atrophique, la sclérose veineuse sus-hépatique. Rokitansky, Frerichs admettent également le point de départ de la néoformation conjonctive dans le centre des lobules.

Depuis lors, les histologistes se sont partagés en deux groupes; les plus nombreux avec Cornil et Ranvier, Sabourin, admettent l'origine sus-hépatique de la cirrhose cardiaque; Wickham Legg, Talamon (1881), Rendu (1885), Ziegler (1887), admettent encore la systématisation périportale.

A l'étude clinique du foie cardiaque se rattachent les travaux classiques de Stokes, de Murchison, de Potain, de Hanot, sur lesquels nous aurons à revenir.

L'histoire clinique des foies cardiaques est très variable, très individuelle suivant les malades, plutôt par l'évolution et le groupement des symptômes que par la nature même de ceux-ci.

L'ensemble de ces symptômes indique, nous le verrons, une stase veineuse hépatique parfois énorme, dont relève toute une série de signes physiques et de troubles fonctionnels ou généraux.

Mais, avant d'en aborder l'étude, voyons *chez quels cardiaques* se montre cette participation morbide du foie.

Pas chez tous assurément; bien des malades atteints de lésions valvulaires chroniques ont ou semblent avoir conservé leur intégrité hépatique. Chez d'autres, au contraire, la lésion du foie est manifeste, arrive même à prédominer, semble parfois constituer toute la maladie. Pourquoi ces différences?

Le siège de la lésion valvulaire joue ici le premier rôle, en tant qu'il implique une participation plus ou moins rapide du cœur droit. Là, en effet, est la clef du processus pathogénique; cœur droit sain et foie intact, cœur droit dilaté et

(1) Voir Parmentier. *Études cliniques et anatomo-pathologiques sur le foie cardiaque.* Thèse de Paris, 1890. — On y trouvera toute la bibliographie du sujet.

oie cardiaque, c'est là une véritable équation morbide; nous en verrons l'explication.

C'est à cause de leur retentissement bien plus rapide sur le cœur droit, que les lésions mitrales entraînent plus souvent que les lésions aortiques la congestion passive du foie.

Tant que la maladie mitrale est assez récente pour être bien compensée, aucun symptôme hépatique; dès que le cœur commence à faiblir, que ses cavités droites se vident mal, commencent à se laisser forcer, le foie trahit sa souffrance d'une façon plus ou moins aiguë et passagère; une fois l'asthénie myocardique installée, la maladie hépatique s'individualise à son tour, réclame sa large place dans le pronostic et le traitement.

Pour les mitraux, cette échéance hépatique est la règle: pour les aortiques, elle est l'exception, comme la dilatation du cœur droit dont elle relève.

Cependant, au cours de l'insuffisance aortique même bien compensée, la congestion passive du foie peut être provoquée et maintenue par la compression qu'exerce sur la veine cave inférieure le ventricule gauche très hypertrophié[1].

En dehors des lésions valvulaires, toutes les cardiopathies peuvent se compliquer de congestion passive du foie, qu'il s'agisse de processus aigu, comme la péricardite à grand épanchement, ou de maladies chroniques, comme la surcharge graisseuse du cœur, la myocardite scléreuse, la symphyse cardiaque.

Parfois même l'enchaînement des lésions est plus complexe, le cœur forme la seconde étape seulement de la maladie. Ainsi agissent les affections chroniques du poumon capables de retentir sur le cœur droit, comme l'emphysème, la sclérose pulmonaire, la pleurésie chronique, les déformations thoraciques des rachitiques, des gibbeux.

Dans l'artério-sclérose généralisée, avec ou sans néphrite interstitielle, cœur et foie peuvent être touchés simultanément, par lésion de leurs artères nourricières, par sclérose artérielle. La congestion hépatique passive ne survient que plus tard, quand la phase asystolique est imminente ou constituée.

Hanot[2] avait admis que pour ces malades qui, suivant son expression, « font toute leur asystolie dans leur foie », une malformation pouvait intervenir comme cause locale, un mode irrégulier d'abouchement des veines sus-hépatiques dans la veine inférieure. Mais les faits anatomiques qu'il a décrits me paraissent plutôt *effets* que *causes* de foie cardiaque.

En dehors de cette étiologie toute mécanique, basée sur la dilatation plus ou moins vaste et répétée du cœur droit, il est certain qu'il faut faire intervenir d'autres causes, plus individuelles, et souvent moins faciles à apprécier. Chaque cardiaque a ses réactions personnelles; toutes choses égales d'ailleurs, là où l'un fait de la congestion pulmonaire, ou des œdèmes sous-cutanés, un autre fera de la congestion hépatique à répétition, et peut-être s'agit-il d'asthénies vasculaires locales, plutôt que de phénomènes purement passifs et d'ordre mécanique.

A cette localisation élective, il faut chercher une explication dans les antécédents pathologiques du malade. Toute tare antérieure du foie diminue la résistance de l'organe. Ce rôle de cause d'appel peut être joué par la lithiase biliaire, comme dans un cas de Rendu, par l'impaludisme (Parmentier), par l'alcoolisme surtout, et Mathieu a montré que chez les cardiaques alcooliques

(1) E. Grawitz. *Deut. med. Woch.*, 18 mai 1899.
(2) Hanot. *Soc. méd. des hôp.*, 24 mai 1895.

le foie était touché d'une façon tout élective et particulièrement grave. Nous aurons à revenir sur ces faits.

Au point de vue clinique, plusieurs groupes de symptômes doivent être distingués :

1° Un premier ensemble de symptômes nous montre que la circulation veineuse hépatique est profondément troublée.

Le foie est volumineux, pesant, à surface lisse, à consistance ferme et homogène ; mesuré par la percussion combinée à la palpation, il atteint souvent sur la ligne mamelonnaire une hauteur de 20 à 25 centimètres. Son bord inférieur conserve sa forme tranchante, tout en étant un peu plus mousse que normalement.

Souvent l'épanchement ascitique rendrait la palpation de la face antérieure et du bord tranchant du foie difficile, si l'on ne recourait à un artifice ; il faut déprimer brusquement la paroi abdominale par une sorte de palpation saccadée, que Cruveilhier appelait l'exploration par commotion ; les doigts ont alors la sensation d'une couche de liquide déplacée, et viennent choquer la surface dure et lisse de l'organe hypertrophié ; ou procéder par palpation bimanuelle.

A ces caractères tout physiques du foie cardiaque vient s'en ajouter un autre non moins significatif, la douleur. Celle-ci est provoquée par la pression des vêtements, par l'exploration manuelle ; mais elle existe aussi à l'état de douleur spontanée, sourde, profonde, gravative. En cas de péri-hépatite surajoutée, elle devient plus superficielle et plus aiguë, et peut s'irradier jusque vers le dos et l'épaule droite.

Cette hypertrophie congestive du foie peut, dans certains cas, prendre une physionomie toute spéciale, devenir *pulsatile*. La main, appliquée à plat au-dessous du rebord costal droit, sent battre le foie à chaque systole cardiaque ; la pulsation est ample, expansive, coïncide sensiblement avec le choc de la pointe du cœur, et précède un peu le pouls radial. Les tracés montrent également la coïncidence et l'analogie avec le vrai pouls veineux jugulaire.

C'est que les deux phénomènes reconnaissent même pathogénie. Dans les deux cas, il faut qu'il y ait insuffisance de la tricuspide, et reflux systolique du sang dans l'oreillette droite et les deux veines caves. Cette régurgitation sanguine remonte en haut jusque dans les jugulaires ; en bas, elle se propage à l'embouchure dilatée de la veine cave inférieure, au confluent également très élargi des veines sus-hépatiques, et se communique ainsi de proche en proche à tout le parenchyme hépatique. Friedreich a le premier reconnu la nature de ce *pouls veineux hépatique*, dont Mahot (1869) a donné dans sa thèse une bonne description.

Quand la distension hépatique est moins excessive, la pression bimanuelle large et profonde du foie fait refluer le sang dans le ventricule droit, la veine cave supérieure, les veines jugulaires ; celles-ci se distendent, et font relief au-dessus de la clavicule ; c'est le *reflux hépato-jugulaire* décrit par Rondot [1].

A côté de ces énormes foies congestifs et pulsatifs, il est à noter que la rate reste peu modifiée, ou ne s'hypertrophie qu'à un bien moindre degré.

En revanche, l'état congestif de la muqueuse gastro-intestinale entraîne peu à peu une série de troubles digestifs. L'appétit se perd, il y a même du dégoût pour la viande et les matières grasses ; les digestions deviennent lentes et

[1] Rondot. *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 27 novembre, 4 et 11 décembre 1898.

pénibles, s'accompagnent de flatulence. Le ventre est ballonné, tympanique; des alternatives de constipation et de diarrhée séreuse se succèdent.

2° Les fonctions hépatiques sont déviées ou amoindries, d'où un syndrome chromogénique et urologique spécial.

Les cardio-hépatiques présentent le plus souvent une coloration subictérique du visage, sur laquelle tranche le ton violacé des lèvres et des pommettes.

Et cependant il est rare que leur urine donne les réactions de l'ictère biliphéique. Celui-ci, quand il existe, a été attribué au catarrhe gastro-duodénal concomitant; mais la remarquable expérience de Lépine (1) permet de supposer un autre mécanisme : chez le chien, on pousse par la veine jugulaire externe droite, jusque dans la veine cave supérieure, une canule portant une ampoule;

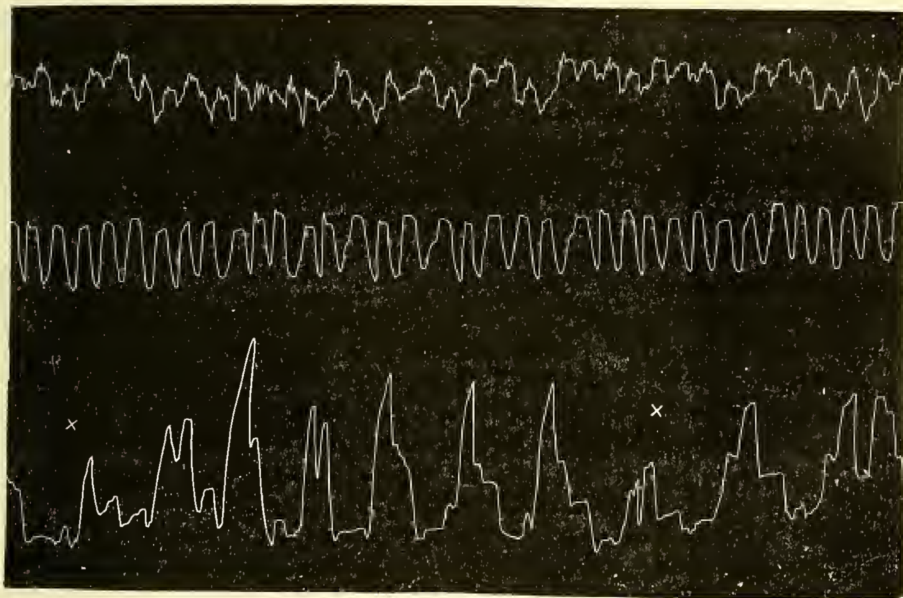


Fig. 5. — Tracé de pouls hépatique chez un sujet atteint d'insuffisance tricuspide à la suite d'une endocardite du cœur droit.

C. La première ligne représente le tracé cardiographique. On y reconnaît tous les caractères de la révolution cardiaque tels qu'on les observe chez les dyspnéiques.

J. Tracé de la jugulaire très remarquable par son ampleur (pouls veineux vrai).

F. Tracé du pouls hépatique. Il reproduit avec une exactitude frappante les principales oscillations du tracé cardiographique de la première ligne (C). Les deux croix indiquent deux arrêts respiratoires. A chacune d'elles correspond une diminution de l'amplitude des pulsations, mais sans modification de la forme générale de la courbe.

Ces tracés ont été recueillis par M. le docteur Rondot chez un malade de notre ami M. Brissaud.

on dilate celle-ci, et au bout d'un quart d'heure environ les urines sont biliphéiques. L'ouverture de l'abdomen permet de constater que la congestion des veines sus-hépatiques est si intense qu'elle refoule dans les lymphatiques du foie la bile contenue dans les canaux biliaires qui sont eux-mêmes le siège d'une véritable contraction spasmodique.

En dehors de ces cas assez rares d'ictère vrai chez les cardiaques, l'urologie montre la présence de pigments biliaires anormaux ou modifiés.

(1) Lépine. *Bull. Soc. biol.*, 1885, p. 228.

Les urines sont hautes en couleur, d'un brun rougeâtre. Elles contiennent toujours, pendant les phases de congestion hépatique, de l'urobiline en plus ou moins grande quantité, et de plus du pigment rouge brun avec l'acide nitrique; elles virent au rouge acajou, répondant ainsi à l'ictère dit hémaphéique de Gubler.

La quantité des urines est diminuée, reste souvent au-dessous du litre, ne dépasse pas en tout cas un litre et demi. La densité est accrue et oscille entre 1020 et 1035.

L'élimination du bleu de méthylène montre en général des intermittences très nettes, quand le taux des urines n'est pas trop faible.

L'urée, comme l'a montré Brouardel, s'abaisse parallèlement au taux des urines, peut tomber jusqu'à 5 et 8 grammes, pour se relever en même temps que la diurèse se produit et que l'état du malade s'améliore (Parmentier).

L'acide urique éliminé par 24 heures est diminué, et oscille entre 30 et 40 centigrammes.

L'élimination des chlorures semble assez irrégulière et s'élève à mesure que le malade va mieux et recommence à s'alimenter.

Pour les phosphates, leur taux est exagéré et parfois plus que doublé; il peut du jour au lendemain varier dans de grandes proportions, comme s'il se faisait de véritables chasses urinaires, dit Parmentier.

Dans toutes ces modifications chimiques des urines, le foie est du reste loin d'être seul en cause; il faut faire entrer en ligne de compte le taux de l'alimentation, le degré d'intégrité fonctionnelle ou d'imperméabilité du rein, enfin l'état de la nutrition générale dans un organisme déchu ou même cachectique. Ajoutons que très souvent la glycosurie alimentaire peut être provoquée.

Enfin, la résistance du foie cardiaque à l'infection semble diminuée, l'influence de la stase veineuse sur la chimiotaxie et la phagocytose étant plutôt de nature défavorable [1].

3° Aux symptômes précédents peut s'en ajouter un autre plus grave, l'*ascite*. Il ne s'agit pas ici de la petite suffusion séreuse péritonéale que l'on trouve si habituellement dans les autopsies de cardiaques, au même titre que les œdèmes sous-cutanés ou la stase pulmonaire. L'épanchement ascitique peut être aussi abondant que dans la cirrhose alcoolique du foie, une série de ponctions deviennent nécessaires, donnant chaque fois issue à 6 à 10 litres de liquide.

Cette *ascite cardiaque* ne s'accompagne pas, en général, d'un réseau veineux sous-cutané aussi développé que dans l'ascite cirrhotique; mais une fois installée, elle peut devenir comme autonome, se produire sans qu'il y ait ni albuminurie, ni œdème des membres inférieurs; sa valeur clinique est d'autant plus grande que nous verrons bientôt qu'elle relève d'un processus plus grave que la simple congestion passive, de la *cirrhose cardiaque*.

Les symptômes que nous venons d'analyser peuvent se grouper suivant différents *types cliniques*.

Dans l'asystolie vulgaire, le foie n'est touché qu'au même titre que les autres organes; œdèmes périphériques et stases viscérales marchent de pair, s'améliorent ou s'aggravent simultanément.

Mais quand la crise asystolique s'est répétée à plusieurs reprises, le foie ne

(1) H.-J. Hamburger. *Virch. Archiv f. path. Anat. und Phys.*, t. CLVI, p. 374-384, 1899.

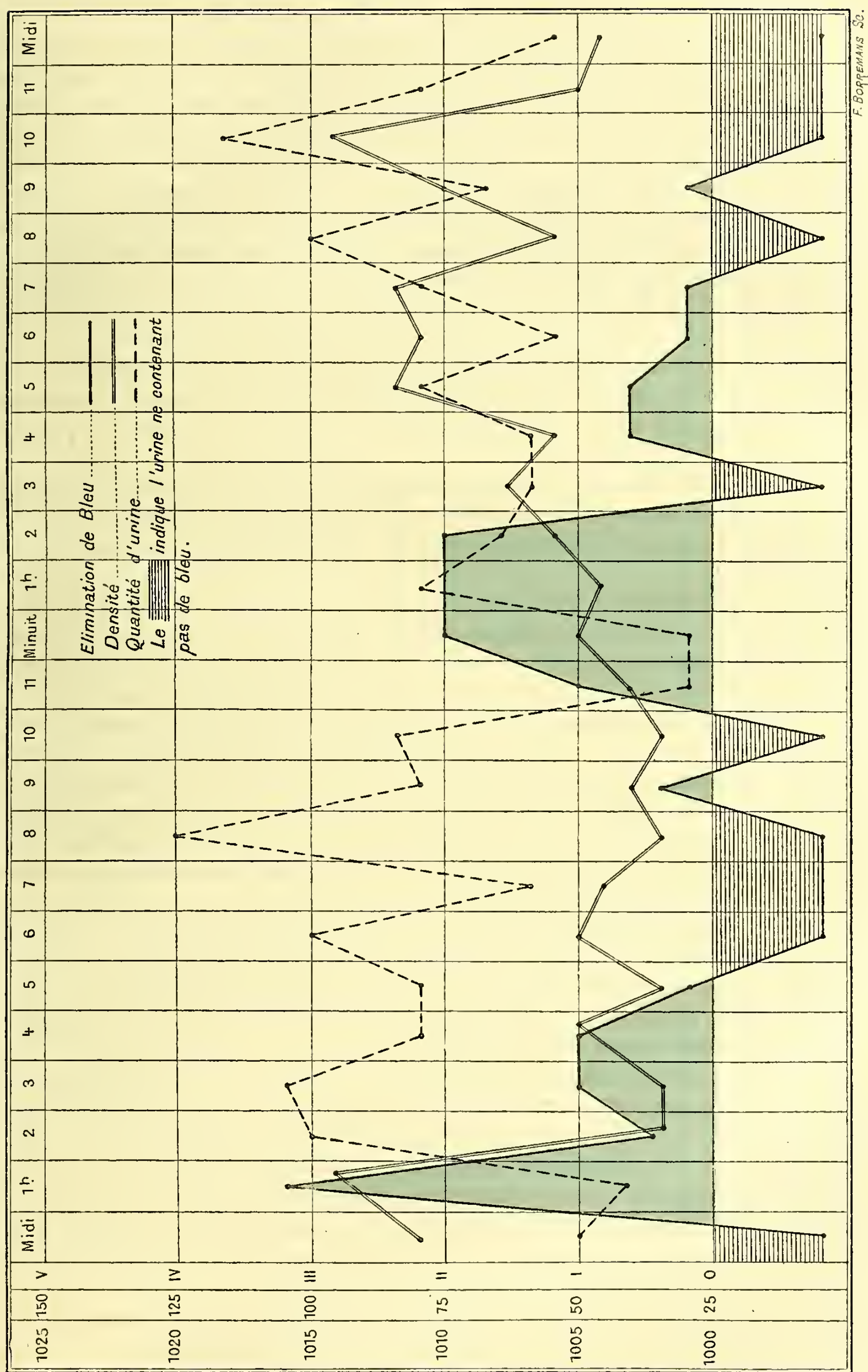

Elimination de Bleu
Densité
Quantité d'urine
Le indique l'urine ne contenant pas de bleu.
F. BORREMANS Sc.

Fig. 6.

revient plus qu'incomplètement à l'état normal; il reste gros et douloureux, et chaque rechute nouvelle est plus grave que les précédentes.

Chez d'autres malades, les troubles hépatiques prédominent sur les autres symptômes de l'asystolie, ceux-ci conservant cependant leur large place dans le tableau clinique. Chez ces cardio-hépatiques, la lésion du foie peut aboutir à la cirrhose constituée, et ils meurent par leur foie souvent autant que par le cœur.

Mais, dans un autre groupe de faits bien autrement trompeurs, la cardiopathie reste latente, ne se décèle que par l'examen méthodique du cœur, tout trouble fonctionnel caractéristique faisant défaut. En revanche, les symptômes hépatiques sont des plus évidents : légère teinte subictérique des téguments, ventre ballonné, troubles digestifs légers, urines urobiliques et un peu hautes en couleur, ou faiblement choluriques, et accompagnées de cholémie.

Voilà donc un contraste absolu entre l'état latent de la cardiopathie, qui est cependant la vraie cause du mal, et l'intensité des déterminations hépatiques. La circulation générale n'est pas troublée, seule *une circulation locale* est enrayée.

Et c'est bien le cœur qui a retenti sur le foie, car c'est à l'orifice mitral, et non à la tricuspide, que l'on trouve un souffle systolique, dont souvent les antécédents du malade permettent de faire remonter l'origine à une endocardite antérieure.

C'est là le degré minimum, l'ébauche de ce que Hanot a nommé *l'asystolie hépatique*, c'est-à-dire la localisation exclusive sur le foie de troubles circulatoires d'origine cardiaque.

Mais, bien souvent, les accidents sont plus graves, c'est la grande asystolie hépatique que l'on observe. Pas de symptômes cardiaques actuels, aucun œdème des membres inférieurs; mais un gros ventre distendu par l'ascite, avec réseau veineux sous-cutané, des douleurs sourdes, ou même subaiguës, dans la région hépatique ; un foie gros, induré et lisse, douloureux, mesurant jusqu'à 20 centimètres sur la ligne mamelonnaire : des urines rares, sédimenteuses, rougeâtres, chargées d'urobiline et de pigments modifiés ; des troubles digestifs très prononcés ; des épistaxis, des stases hémorroïdaires ; un état congestif des deux bases pulmonaires, avec râles sous-crépitants fins. Voilà tout le tableau d'une affection grave d'un parenchyme hépatique.

N'étaient les antécédents endocarditiques du malade, les troubles fonctionnels préalables du côté du cœur, enfin et surtout les résultats de l'exploration cardiaque, l'erreur serait difficile à éviter.

Le clinicien ne doit donc jamais oublier l'existence de ces formes spéciales de cardiopathie, où les troubles hépatiques sont initiaux et prédominants. Bien souvent c'est par une tare antérieure du côté du foie, paludisme ou surtout alcoolisme, que s'explique cette localisation élective.

Comme retentissement secondaire de l'hyperémie chronique du foie, on peut voir évoluer une pleurésie droite avec épanchement ; Bucquoy a montré la fréquence de cette complication, au cours des cardiopathies.

Quel est l'avenir de ces cardio-hépatiques, comment vont évoluer ces deux lésions organiques juxtaposées, et réagissant l'une sur l'autre?

Dans les cas favorables, l'hyperémie passive du foie n'est que passagère, et cela aussi longtemps que la tonicité du myocarde peut être rétablie ou main-

tenue à un degré suffisant. C'est l'état du cœur qui décide du pronostic; c'est par le cœur que meurent les malades.

Mais ils peuvent aussi mourir par le foie, et cela par deux processus tout différents.

La lésion hépatique peut ne pas rester simplement congestive, et aboutir à la *cirrhose cardiaque du foie*. Le grand signe clinique est alors l'ascite, une ascite considérable, se reproduisant rapidement après la ponction, accompagnée d'un réseau veineux sous-cutané; la rate est peu tuméfiée, mais le foie reste, en général, volumineux, à surface lisse et indurée. Les membres et la face s'émacient, le teint devient terreux ou subictérique, avec de la cyanose des lèvres et des pommettes. Des épistaxis, parfois des hémorragies intestinales, des troubles digestifs persistants, viennent compléter les analogies avec la cirrhose de Laënnec.

Ce syndrome cirrhotique terminal peut, du reste, faire défaut alors que le processus histologique est déjà très avancé; il ne correspond qu'aux phases ultimes de la sclérose cardiaque du foie.

Les malades tombent peu à peu dans un état de cachexie croissante; leur nutrition est de plus en plus compromise, des troubles cérébraux et pulmonaires se montrent, les reins deviennent à leur tour insuffisants, et la mort dans le marasme est le terme auquel aboutit cet enrayement progressif de toutes les grandes fonctions organiques.

Mais une autre éventualité, encore plus rapidement redoutable, peut venir abréger la maladie : c'est l'*ictère grave des cardiaques*. Talamon en a, le premier, donné la description appuyée sur 4 cas, auxquels un autre cas de Parmentier est venu s'adjoindre.

Après une période initiale caractérisée, pendant quelques jours, par de l'anorexie, des vomissements, de la diarrhée, une perte rapide des forces, l'ictère apparaît, et alors la situation s'aggrave très rapidement. Les urines tombent à quelques centaines de grammes, elles sont albumineuses, pauvres en urée, chargées d'urobiline et de pigment biliaire. La fièvre apparaît, sans guère dépasser 39°, parfois même c'est de l'hypothermie que l'on observe. La langue se sèche, les lèvres et les narines deviennent fuligineuses. En même temps que cet état typhique se constitue, apparaissent des troubles cérébraux, subdélire continu, coma vigil, adynamie, et coma terminal, 2 à 3 semaines après le début des accidents.

C'est bien là le tableau atténué des ictères graves secondaires, et il reste à se demander pourquoi cette issue de la maladie est, en somme, si exceptionnelle. Il faut admettre que l'hyperémie passive du foie, que la sclérose même, n'ont fait que préparer le terrain; pour que le syndrome de l'insuffisance hépatique éclate, il faut qu'un nouveau facteur intervienne : « Chez les cardiaques, dit Parmentier, l'ictère grave est dû soit à une infection à porte d'entrée variable (plaie, érysipèle, sphacèle du pied, angine et péricardite), soit aux phénomènes vitaux (infection), ou chimiques (intoxication), qui se passent à la surface du tube digestif. »

Il n'y a donc pas, à proprement parler, un ictère grave cardiaque, mais bien *des ictères graves chez des cardiaques*.

L'anatomie pathologique vient confirmer ce que l'étiologie et la clinique nous ont déjà appris sur la nature du foie cardiaque.

Le foie atteint de congestion passive est gros et lourd; son poids oscille entre 2000 et 3000 grammes; son bord tranchant s'émousse, son lobe droit s'hypertrophie souvent beaucoup plus que le lobe gauche.

La capsule périhépatique est épaissie, fibroïde par places, et laisse voir un parenchyme d'un brun violacé.

Sur les surfaces de section, on voit le sang veineux sourdre en abondance, et l'on constate que le tissu du foie a pris un aspect tout spécial, qui lui a fait donner le nom de *foie muscade*.

Comme la muscade, en effet, le parenchyme hépatique est marbré, bigarré de petites taches brunes et jaunâtres. Vient-on à examiner à la loupe la surface de section, on voit que chaque zone foncée a pour centre une veine sus-hépatique, tandis que les zones claires se groupent autour des espaces portes.

La lésion est, du reste, loin d'être partout au même degré; en général, elle prédomine dans le lobe droit, et surtout dans les régions sous-capsulaires; elle peut aller jusqu'à l'infiltration hémorragique, l'infarctus noir du foie.

Quand le foie est devenu scléreux, sa consistance est plus ferme, et, sur les coupes, on constate, outre l'aspect muscade, l'existence de zones conjonctives d'un gris rosé, de répartition très variable. Ici encore, c'est au-dessous de la capsule que la cirrhose est la plus avancée, et elle s'y montre sous forme de grands tractus fibreux se continuant avec la périhépatite, ou de travées annulaires de plus ou moins grand diamètre. Mais la variabilité régionale des lésions constitue, encore ici, une des caractéristiques du foie cardiaque.

Histologiquement, rien de plus particulier que l'aspect présenté par les coupes un peu étendues du parenchyme hépatique, avec divers degrés du processus pathologique.

1° Dans les cas où la lésion est encore à ses débuts, on voit la stase sanguine se localiser au centre des lobules hépatiques. Chaque veine sus-hépatique est entourée d'une petite zone de capillaires dilatés, gorgés du sang; cette *ectasie centro-lobulaire* se prolonge par une série de réseaux divergents, formés eux aussi par des capillaires dilatés, et qui vont se continuer avec des irradiations analogues provenant des autres veines sus-hépatiques les plus proches. Toutes les veines sus-hépatiques occupent ainsi les points nodaux de ces sortes de mailles télangiectasiques, tandis que les canaux porto-biliaires restent au centre des îlots de parenchyme ainsi circonscrits.

2° Un degré de plus, et l'on aura les lésions du foie muscade typique. Même ectasie centro-lobulaire, mais plus étalée, plus diffuse; les cellules hépatiques, comprimées entre les capillaires dilatés, s'altèrent à leur tour; elles s'aplatissent, s'allongent parallèlement aux vaisseaux radiés, perdent peu à peu leur protoplasma et jusqu'à leurs noyaux, s'infiltrent de granulations graisseuses, ou de grains de pigment hépatique. Au dernier degré de ce processus d'*atrophie trabéculaire*, les parois des capillaires dilatés ne sont plus séparées que par un tissu vaguement fibroïde, pigmenté, et laissant à peine reconnaître çà et là quelques vestiges de cellules hépatiques.

Grâce à ce remaniement complet du parenchyme hépatique, l'aspect des coupes est tout à fait caractéristique; à un faible grossissement, on distingue une série d'îlots, arrondis ou foliés, dans lesquels les trabécules hépatiques sont à peu près saines, et chacun de ces îlots a pour centre ou pour axe un canal porto-biliaire; entre les îlots, et les délimitant partout, s'étend le réseau

grisâtre des zones d'atrophie trabéculaire, avec les veines sus-hépatiques situées aux points nodaux.

Le lobule hépatique normal est donc comme renversé, et a maintenant pour centre un canal porto-biliaire. C'est un type de la disposition décrite par Sabourin sous le nom très heureux de *foie interverti*.

5° A cette atrophie trabéculaire systématique se substitue peu à peu une lésion encore plus profonde, la *cirrhose cardiaque sus-hépatique*, et c'est sur le même terrain qu'elle évolue. Sabourin a démontré qu'autour des veines sus-hépatiques se produit une périphlébite scléreuse, qui enveloppe les trabécules en voie d'atrophie, et donne aux coupes un aspect aréolaire très spécial.

Suivant que tout le réseau sus-hépatique est envahi, que la lésion se cantonne sous la capsule d'enveloppement du foie, ou le long des grosses divisions sus-hépatiques, la cirrhose est diffuse et à petites granulations, ou sous-capsulaire, ou à larges bandes fibreuses circonscrivant des territoires plus ou moins étendus de parenchyme. Mais la répartition topographique reste invariable, et toujours c'est par sa périphérie que le lobule biliaire est attaqué et détruit, et cela si nettement que l'on peut dire avec Sabourin que « toute l'histoire de la glande biliaire de l'homme est inscrite dans celle des foies cardiaques ».

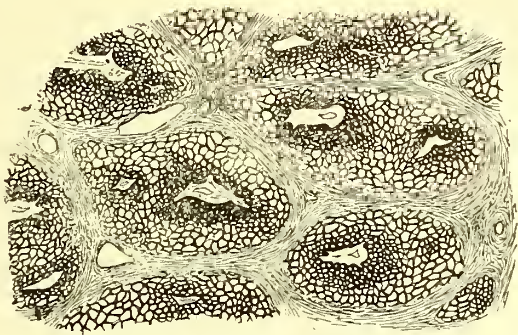


Fig. 7. — Cirrhose cardiaque.
Foie granuleux rétracté. Les travées fibreuses suivent les grosses veines sus-hépatiques, et circonscrivent des territoires ayant pour centres un ou plusieurs espaces porto-biliaires, autour desquels se voit une zone de parenchyme resté sain, et, plus en dehors, une zone d'ectasie capillaire. (D'après Sabourin.)

Il est du reste très douteux que la congestion passive du foie puisse, par elle seule, faire de la cirrhose, et probablement d'autres conditions, d'ordre toxique, doivent intervenir, liées aux troubles des fonctions digestives et gastriques (Hayem), à l'alcoolisme, etc....

Il convient d'ajouter que les canaux et espaces porto-biliaires ne restent pas toujours absolument sains. La cirrhose porto-biliaire décrite par Handfield Jones, par W. Legg, par Talamon, existe réellement dans certains cas, et relève bien d'une périartérite.

Mais cette lésion artérielle est tout à fait contingente, subordonnée aux conditions d'alcoolisme, de goutte, d'athéromasie, que peut présenter le malade. Bien loin de commander l'évolution du processus dans le foie cardiaque, cette périartérite n'est qu'accessoire et surajoutée.

Dans quelques-uns des cas d'ictère grave terminal chez des cardiaques, le foie a montré l'aspect macroscopique et les lésions histologiques de l'atrophie jaune aiguë. Celles-ci peuvent faire défaut (Parmentier), et l'analyse chimique du foie montrerait seule alors combien sont plus profondes qu'on ne le croirait les lésions du protoplasma hépatique.

L'histoire anatomique des foies cardiaques est donc maintenant à peu près complète; elle nous donne le plus bel exemple d'une maladie primitivement locale (la lésion valvulaire) propagée par voie anatomique, d'un de ces pro-

cessus complexes, où s'entrelacent les effets d'action et de réaction réciproque.

Mêmes relations intimes, au point de vue du pronostic, entre le foie et le cœur, même subordination alternative des deux viscères l'un à l'autre.

Tant que le foie n'est que congestionné, et cela par poussées intermittentes et peu durables, c'est le cœur qui donne la clef du pronostic, qui donne également les indications du traitement.

Sous l'influence d'une simple purgation, du repos, du régime lacté, de quelques doses de digitale, on voit les accidents disparaître; les urines redeviennent abondantes, le pouls se régularise et se ralentit, les œdèmes disparaissent, le foie reprend ses dimensions normales.

Si les lésions sont plus anciennes et plus profondes, le foie devient *un des facteurs de gravité* de la cardiopathie, et comporte des indications thérapeutiques spéciales. Le régime lacté sera institué dans toute sa rigueur, on appliquera sur le foie des ventouses sèches ou même scarifiées, des vésicatoires, on recourra aux purgatifs drastiques répétés, ou au calomel, en même temps que par la digitale, ou la caféine à haute dose, on essayera de relever la tonicité cardiaque.

Enfin, le foie peut, au point de vue du pronostic comme du traitement, revendiquer la première place; la paracentèse abdominale répétée dans la cirrhose cardiaque, l'antisepsie intestinale dans l'ictère grave terminal, répondent à des indications d'importance majeure.

Il ne faut donc jamais perdre de vue l'état du foie chez les cardiaques; tout ce qui pourrait avoir une influence fâcheuse sur la glande hépatique, l'alcoolisme notamment, doit être chez eux sévèrement proscrit.

CHAPITRE XIII

DES ABCÈS DU FOIE

Nous connaissons déjà un grand groupe des suppurations de la glande hépatique, les abcès biliaires, angiocholitiques, disséminés, ou agminés en forme d'abcès aréolaires. Il nous reste à étudier les abcès du foie dits métastatiques, et les grands abcès ou abcès tropicaux.

I

Les abcès métastatiques du foie correspondent aux localisations hépatiques des pyémies, et reconnaissent ainsi les mêmes conditions étiologiques que celles-ci, qu'il s'agisse de pyémies chirurgicales, consécutives aux traumatismes, aux fractures compliquées, aux plaies de tête, aux interventions opératoires septiques; qu'il s'agisse de septicémie des femmes en couche, ou de septicémies médicales telles que celles qui peuvent compliquer la fièvre typhoïde, les varioles graves, les endocardites ou aortites infectieuses, les pneumonies suppurées (Jaccoud); les abcès pyémiques du foie reconnaissent toujours, dans

ces différents cas, même pathogénie, et répondent au même type anatomique et clinique.

Les microbes pyogènes, introduits dans la circulation sanguine, arrivent au foie par l'artère hépatique, et vont se greffer là où le sang circule le plus lentement, dans les capillaires radiés des lobules. Ils y forment de minuscules embolies microbiennes, et provoquent par leur action de contact et de sécrétion toxique une double réaction locale : gonflement et prolifération de l'endothélium vasculaire, et, d'autre part, précipitation de fibrine granuleuse, stase leucocytique, oblitération de la lumière du vaisseau.

Bientôt, les éléments du caillot infectieux subissent la fonte par peptonisation, dégénérescence granuleuse; au contact du petit abcès en miniature, les cellules hépatiques se nécrosent de proche en proche et se détruisent. L'abcès pyémique est formé, avec sa configuration sphérique, sa multiplicité due au grand nombre des embolies microbiennes simultanées.

L'examen bactériologique montre que, le plus souvent, l'agent pyémique est le streptocoque pyogène, parfois l'un des staphylocoques blanc ou doré.

La voie artérielle n'est pas la seule par laquelle les germes puissent aborder le foie, et, dans ses recherches sur la septicémie puerpérale, F. Widal[1] a montré que les abcès pyémiques des femmes en couche naissaient autour des veines sus-hépatiques. Le nodule infectieux endophlébitique envahit bientôt les couches externes de la veine, et forme un abcès péri-sus-hépatique qui, à sa périphérie, tend à envahir les capillaires radiés des lobules voisins, le tissu périportal restant indemne.

Les microbes peuvent donc remonter vers le foie le courant sanguin, s'engager, par une marche rétrograde, dans les veines sus-hépatiques, et cela du fait de l'asthénie cardiaque, et de la stase veineuse qui en est la conséquence.

Le *foie pyémique* est un foie gros, mou, friable, sur la surface brunâtre duquel se détache en légère saillie une série de petits nodules miliaires, d'un jaune opaque, et pouvant par leur confluence former des noyaux du volume d'un pois. Ces petits abcès sont toujours multiples, fermes au début, ramollis plus tard à leur centre; sur les surfaces de section du foie on les retrouve avec les mêmes caractères que sous la capsule d'enveloppe. Leur contenu est formé d'un pus jaunâtre, crémeux ou demi-concret. A leur périphérie, le tissu hépatique est hyperémié, et d'un rouge brun.

Suivant que l'infection pyogène s'est faite d'un seul jet, ou par une série de petites inoculations successives, on trouve des abcès tous du même âge, ou différents de volume et d'aspect.

Cliniquement, on voit se dérouler deux séries de symptômes. Signes de pyémie, tout d'abord, avec les grands frissons irréguliers suivis d'hyperthermie soudaine et de défervescence non moins brusque, les sueurs profuses, l'amaigrissement rapide, le teint blême et terreux, la production parfois de suppurations multiples, sous les téguments, dans les viscères, dans les jointures. Puis la localisation hépatique se produit, et alors le foie devient gros, douloureux dans sa profondeur ou superficiellement, suivant qu'il y a ou non de la périhépatite, parfois inégal et comme bosselé. En même temps, les conjonctives et les téguments jaunissent, les urines contiennent du pigment biliaire et

(1) F. WIDAL. *Étude sur l'infection puerpérale.* Thèse de Paris, 1889, p. 40.

de l'urobiline; l'état général devient de plus en plus adynamique, et le malade meurt avec l'état typhique des septicémies graves.

Les abcès pyémiques du foie ne forment aussi que l'un des traits, l'un des plus importants il est vrai, du tableau clinique de l'infection purulente, et avec celle-ci, malheureusement, ils partagent la même gravité de pronostic, la même inefficacité de traitement.

Les progrès, chaque jour plus répandus, de l'antisepsie chirurgicale et obstétricale ont, du reste, fait de cette lésion, autrefois si banale, une véritable rareté.

II

Les grands abcès du foie ont été souvent étudiés sous le nom d'*abcès tropicaux*. C'est qu'en effet ils sont aussi fréquents dans les climats chauds qu'exceptionnels dans nos pays tempérés. Ils forment un des grands chapitres de la pathologie exotique des pays chauds, et leur étude a donné lieu à de nombreux travaux que nous rappellerons chemin faisant. Un des points les plus spéciaux de l'histoire des grands abcès du foie, c'est leur étiologie; elle nous fournira, dès l'abord, des données pathogéniques précieuses. L'ouvrage si complet de Kelsch et Kiener [1] nous servira de guide.

1° L'abcès du foie existe avec une fréquence toute spéciale dans les pays chauds, et surtout dans les zones dites tropicales. Commun déjà en Algérie, en Égypte, en Syrie, il le devient encore bien plus dans les Indes, la Cochinchine, le Tonkin, certaines régions de l'Afrique, le Sénégal en particulier qui en est comme la terre classique. Dans ces divers foyers endémiques, d'intensité variable, l'hépatite suppurée frappe de préférence l'Européen, tandis que les races indigènes semblent y jouir d'une sorte d'immunité. A Bombay, le chiffre des décès par hépatite, rapportés à la mortalité générale, est de 7, 8 : : 100, à l'hôpital Européen, et de 3 : : 100 à l'hôpital Indien.

L'acclimatement constitue un facteur étiologique important, et l'abcès hépatique menace surtout l'Européen à deux moments de son séjour exotique : au début, alors qu'il n'est pas acclimaté, et ne s'adapte pas encore aux nécessités hygiéniques qu'impose le séjour dans les pays chauds; et plus tardivement, alors qu'éprouvé par une résidence déjà ancienne l'organisme se défend mal contre les causes pathogènes. D'après une statistique de Thévenot pour le Sénégal, en 1837, le pourcentage des décès par hépatite suppurée aurait été de 1 pour 3200 hommes ayant de 2 à 18 mois de séjour, et de 1 pour 2200 hommes ayant de 2 à 7 ans de résidence.

Les changements brusques de climat, même pour revenir dans des pays tempérés, peuvent provoquer ou hâter l'évolution de l'abcès du foie chez l'Européen rapatrié. Les dernières guerres coloniales n'en ont fourni que trop d'exemples.

2° Mais, en géographie comme en histoire médicale, l'hépatite suppurée n'a ni foyers endémiques ni épidémies qui lui soient propres, où elle apparaisse à l'état isolé et autonome.

[1] KELSCH et KIENER. *Maladies des pays chauds*. Paris, 1889, p. 146.

Les conditions climatériques sont donc impuissantes, par elles seules, à en provoquer l'éclosion; il faut y joindre une autre cause plus *spécifique*, et c'est ce qu'ont bien senti les nombreux observateurs français ou anglais qui ont étudié la maladie.

Déjà J. Larrey, dans les campagnes d'Égypte et de Syrie, faisait à côté de l'action thermique une large place aux fatigues excessives des hommes en expédition, aux excès alcooliques, à la suppression de la transpiration par le passage brusque du chaud au froid.

En 1828, aux Indes, Annesley ajoute, à ces causes multiples et en somme assez banales, l'action des troubles de la sécrétion biliaire, de la dyspepsie chronique, de la constipation habituelle. Le miasme paludéen intervenant à son tour, la dysenterie et l'abcès du foie apparaissent, non par une coïncidence fortuite, mais comme une maladie complexe reconnaissant même pathogénie, et où l'affection intestinale et l'affection hépatique s'engendrent et se commandent à tour de rôle. Le grand mérite de cette théorie de la *dysenterie hépatique*, comme disait Annesley, c'est d'avoir montré pour la première fois les affinités si intimes qui unissent les deux affections.

Avec la conquête de l'Algérie, de nouveaux documents sont recueillis, et Haspel, en 1850, part de la notion des constitutions saisonnières pour attribuer à la malaria le rôle pathogénique prépondérant, théorie dont Jacquot montrait, quelques années plus tard, l'insuffisance.

C'est dans le sol lui-même que Dutroulau va chercher les causes de la coïncidence qu'il reconnaît entre la dysenterie et l'hépatite, et il admet (1868) que, si partout les deux maladies coexistent, c'est qu'elles émanent d'un même principe infectieux, d'origine tellurique.

3° Ce rapport de cause à effet qui unit la dysenterie à l'abcès du foie est profondément vrai, et Kelsch et Kiener en ont donné l'ample démonstration.

Partout les deux endémo-épidémies décrivent une courbe parallèle, l'hépatite suivant avec un léger retard, et, dans toutes les latitudes, les influences, qui, comme la guerre, la famine, déterminent une recrudescence épidémique de la dysenterie, font naître de même les hépatites.

Ce qui est encore plus significatif, c'est la fréquence de la dysenterie chez les sujets atteints d'abcès du foie. Sur 314 cas complets, réunis par Kelsch et Kiener, il y avait 268 fois coïncidence de dysenterie, soit 85,3 pour 100. Plus, dans un pays, est grave la dysenterie, plus elle tend à y passer à la chronicité, et plus les abcès du foie y sont, eux aussi, graves et multipliés.

Ce lien pathogénique des deux affections est capital; on pourrait presque dire que l'abcès du foie marche dans l'ombre de la dysenterie, et, dans les cas de diagnostic hépatique douteux, la notion d'une dysenterie antécédente a une valeur sur laquelle on ne saurait trop insister.

Cela est vrai même quand la dysenterie a eu lieu longtemps avant la localisation hépatique, l'a précédée parfois de 6, 8 et 10 ans. Ces *abcès dysentériques tardifs* (E. Josserand) peuvent souvent, par leur marche lente et torpide, leur ouverture fréquente dans les bronches, l'état de cachexie fébrile qui les accompagne, simuler la tuberculose pulmonaire.

4° Comment et pourquoi cette coïncidence des deux maladies? S'agit-il d'un double effet d'une même cause, ou l'une de deux affections commande-t-elle l'autre?

A cette question Budd avait répondu dès 1845. S'inspirant des expériences de Cruveilhier qui avait pu chez le chien, en injectant du mercure dans la veine mésaraïque, produire de petits abcès emboliques du foie, Budd admit que l'abcès hépatique était toujours secondaire à la dysenterie, non par phlébite portale puisque celle-ci fait défaut, mais par transport direct jusqu'au foie des principes septiques absorbés au niveau des ulcérations dysentériques de l'intestin.

Cette théorie de Budd s'applique parfaitement aux notions modernes sur l'infectiosité de la dysenterie, sur la production de toxines intestinales qui en est la conséquence. Nous aurons à y revenir.

Ainsi l'abcès hépatique des pays chauds paraît dans la majorité des cas reconnaître comme *cause spécifique* la dysenterie, comme *causes adjuvantes* les conditions ambiantes de température, d'endémie, d'épidémie.

Comme *causes prédisposantes* interviennent les questions de race, d'acclimatement, d'ancienneté de résidence, de changement brusque de climat dans un sens ou dans l'autre.

Enfin, une série de *causes occasionnelles* peuvent achever de conditionner le déterminisme étiologique, telles que l'action du froid, surtout dans les nuits si brusquement fraîches des pays chauds, le surmenage, les traumatismes, l'alimentation trop copieuse ou trop épicée, l'alcoolisme surtout. Sachs, en 1876, a insisté sur le rôle capital de l'alcool, comme cause d'appel pour l'abcès dysentérique du foie, et cette notion doit être à la base de l'hygiène prophylactique des pays chauds. L'alcool intervient probablement ici, comme dans toute la pathologie hépatique, par son action irritante directe sur la glande biliaire ; il prépare le terrain pour l'ensemencement infectieux.

Ajoutons qu'avant d'éliminer, par l'examen macroscopique, l'origine dysentérique d'une hépatite suppurée, il faut, dit Moxon, faire un examen minutieux, et après lavage, de tout l'intestin.

Même avec l'enquête la plus consciencieuse, il n'en reste pas moins un certain nombre d'hépatites tropicales qui semblent indépendantes de toute dysenterie antérieure ou concomitante. Faut-il les attribuer seulement à l'ensemble des causes secondaires citées plus haut, ou ne peut-on admettre que le germe dysentérique n'a fait que traverser la muqueuse intestinale sans s'y fixer ? Cette dernière hypothèse pourrait, par analogie, se réclamer de ces faits récents de septicémie par le bacille d'Eberth sans ulcérations typhoïdiques de l'intestin grêle.

Quant à incriminer, comme on l'a fait souvent en pareil cas, la malaria, et à lui demander l'origine des abcès tropicaux que ne motive pas une dysenterie antérieure, c'est chose aujourd'hui bien difficile. Déjà l'étude de la distribution géographique des deux maladies établit entre la fièvre paludéenne et l'abcès du foie une démarcation bien nette ; que de régions désolées par la malaria, en Italie, en France, à la Guyane même, où l'hépatite est exceptionnelle ! Et puis ce que Laveran, et de nombreux observateurs après lui, nous ont appris des hématozoaires du paludisme, ne nous les montre jamais doués de propriétés pyogènes ; ils ne sont aptes qu'à provoquer des réactions d'inflammation épithéliale ou de sclérose.

L'étiologie paludéenne de certaines hépatites suppurées a été cependant encore récemment admise par Tomaselli [1], dans 9 cas observés chez des

[1] A. Tomaselli. *Gaz. degli Ospedali*, 26 mars 1899.

Italiens indemnes de toute dysenterie. Le foie déjà lésé par le paludisme serait plus apte qu'un autre à subir les effets d'une greffe pyogène.

L'étiologie des abcès hépatiques de nos pays est souvent très obscure.

La dysenterie n'intervient ici qu'à titre exceptionnel, et cela non dans les cas sporadiques, mais dans certaines épidémies seulement, alors que sa virulence, ordinairement si atténuée dans nos climats, semble s'exalter et se rapprocher de ce qu'elle est dans les pays chauds.

En dehors des cas d'origine traumatique, ce que l'on trouve le plus souvent, c'est une affection ulcéreuse de la muqueuse digestive : ulcérations gastriques, comme Andral, Louis, Murchison en ont rapporté des exemples; typhlites, appendicites, souvent dues à la présence d'un corps étranger.

L'appendicite, en particulier, intervient dans un nombre de cas assez considérable pour que Dieulafoy[1] ait pu décrire le *foie appendiculaire*. Les ulcérations tuberculeuses de l'intestin restent en dehors de cette étiologie, probablement à cause des oblitérations vasculaires qu'elles déterminent.

Entre ces lésions gastro-intestinales et l'abcès hépatique, la veine porte sert à coup sûr de canal vecteur, qu'il y ait ou non pyléphlébite constatable.

Quant à la fièvre typhoïde, elle n'intervient que rarement, et récemment Cassuto[2] ne citait que 27 cas d'hépatites suppurées consécutives à la dothiénentérie, parmi lesquels à titre de grande rareté il faut citer un fait de Remlinger, de grand abcès du foie d'origine typhoïdique, contenant à l'état de pureté un bacille d'Eberth non virulent.

Ajoutons que, même dans nos climats, les abcès dus aux causes que nous venons de passer en revue peuvent être de grands abcès, comparables comme volume aux abcès tropicaux. Ainsi, dans un cas de Netter, un abcès hépatique consécutif à une appendicite ulcéreuse causée par une épingle contenait 2 litres d'un pus fétide et jaunâtre, et d'autres abcès moins volumineux existaient à côté de cette vaste poche purulente.

Quant aux causes individuelles générales, elles méritent aussi une place dans l'étiologie des hépatites suppurées.

Avant l'adolescence, rareté extrême des abcès hépatiques, si bien que c'est presque à titre de curiosité pathologique qu'on peut citer un cas de Rusche[3] qui vit trois abcès évoluer et guérir chez un nourrisson de trois mois et demi, probablement par phlébite de rameaux terminaux de la veine ombilicale. Chez les enfants, l'abcès du foie est très rare, et Slaughter[4] n'a pu en trouver publiés que 56 cas, dans 5 desquels la lombricose paraissait pouvoir être mise en cause. Le maximum de fréquence se trouve chez les adultes, entre vingt-cinq et trente-cinq ans. Dans la vieillesse, la maladie redevient exceptionnelle.

Au point de vue du sexe, la femme semble moins que l'homme exposée à l'abcès hépatique, probablement à cause des moindres fatigues qu'elle supporte, et de la plus grande rareté chez elle des excès alcooliques et des écarts de régime.

Les **lésions** de l'hépatite suppurée sont très complexes, suivant le point auquel elles sont arrivées de leur évolution, suivant aussi leur nature. On peut, avec Kelsch et Kiener, distinguer deux catégories de faits.

(1) G. Dieulafoy. *Clinique de l'Hôtel-Dieu*, t. II, 1899, p. 167.
(2) Cassuto. *Les abcès du foie d'origine typhique*. Thèse de Paris, 1901.
(3) Rusche. *Berl. Klin. Woch.*, 1889, n° 59.
(4) R.-M. Slaughter. *Virginia Med. Monthly*, 1895, p. 722.

A. Les grands abcès, ou *abcès phlegmoneux*, présentent le grand caractère d'être le plus souvent uniques; dans les trois quarts des cas, ce sont des *abcès solitaires*. Ils naissent dans la profondeur même de la glande, dans ses régions centrales, et, d'après Rendu, dans les deux tiers des cas c'est le lobe droit qu'ils occupent, et de préférence la face convexe.

Avant que l'abcès soit formé, on trouve le parenchyme hépatique gorgé de sang, ramolli et friable, d'un brun noirâtre parfois presque ecchymotique. Si la mort survient pendant cette phase présuppurative, on constate déjà un foyer plus ou moins vaste de ramollissement grisâtre, qui semble dû à l'expansion centrifuge du processus, plutôt qu'à la coalescence de plusieurs îlots inflammatoires.

Le raclage des parties mortifiées montre des cellules hépatiques détruites, dont le noyau ne se colore plus, dont le protoplasma est en pleine nécrobiose granulo-graisseuse ou atrophique; des granulations graisseuses libres; une infiltration leucocytique abondante, qui dissocie les trabécules et envahit les espaces interlobulaires.

Si l'évolution plus lente permet à l'abcès de se constituer, on voit celui-ci se ramollir à son centre, s'isoler au sein d'une zone rouge sombre d'hyperémie.

La paroi de l'abcès est d'abord anfractueuse, et donne insertion à de nombreuses villosités, à des filaments fibro-vasculaires ramifiés. Puis, peu à peu, les parois se détergent, une véritable membrane pyogénique s'organise, lisse et molle, à structure embryonnaire. C'est cette membrane qui, dans le processus de guérison, se transforme en tissu fibreux rétractile, en cicatrice ulcéreuse, déprimée, étoilée, parfois presque linéaire.

Si, au contraire, la suppuration se renouvelle longtemps, à la suite des ouvertures fistuleuses par exemple, la paroi pyogénique se transforme en une coque de plus en plus épaisse, rigide, lardacée et grisâtre. Dès que l'abcès se remplit, les parois inextensibles de la poche résistent, l'ouverture fistuleuse se reproduit par une sorte de déhiscence périodique, et l'on a vu de vieux abcès se vider ainsi jusqu'à vingt-quatre fois et plus par déhiscence spontanée.

Le contenu des grands abcès solitaires du foie est d'aspect très variable : parfois c'est du pus véritable qu'on trouve, phlegmoneux, gluant, blanc ou jaunâtre, ou d'un jaune verdâtre quand il est coloré par la bile. D'autres fois il est plus séreux, comme grumeleux, et peut contenir des masses caséeuses que l'examen histologique montre formées de cellules hépatiques nécrosées. Dans ces vieux abcès, les leucocytes sont granulo-graisseux, et l'on trouve à côté d'eux des gouttelettes de graisse, et des cristaux incolores, allongés, en forme de parallélogramme, sur la valeur desquels Netter[1] a appelé l'attention.

Mais il est un autre contenu, bien plus trompeur, des abcès hépatiques. Ce n'est plus du pus que l'on en retire, mais une bouillie grumeleuse, épaisse, d'un brun rougeâtre et comme rouillé, ou même couleur franchement chocolat. Cette purée rougeâtre, sauce d'anchois, teintée par le sang épanché dans le foyer de l'abcès, se prend rapidement à l'air en une masse couenneuse et brunâtre.

Dans un cas que j'ai observé d'abcès dysentérique ouvert dans les bronches, la première vomique très abondante eut les caractères que je viens d'indiquer;

(1) NETTER. *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 1890, p. 636.

les déhiscences ultérieures ne firent évacuer que des crachats visqueux, lie de vin ou rouge sombre, et très comparables aux crachats hémoptoïques de l'apoplexie pulmonaire. On comprend toute l'importance, au point de vue du diagnostic, de ces fistules broncho-hépatiques simulant l'infarctus hémoptoïque du poumon.

L'abcès hépatique, une fois formé, se développe par un processus assez régulièrement centrifuge, creuse de plus en plus le lobe où il a pris naissance, et peut arriver à contenir, dans une seule poche énorme, jusqu'à 4 et 5 litres de pus. Il semble s'agrandir moins par sécrétion pyogénique que par nécrose centrifuge de ses parois, plus rarement par la confluence de foyers abcédés voisins.

L'augmentation considérable de volume du foie est le corollaire presque obligé de ces vastes collections hépatiques, et si, sur un total de 101 cas, Rouis n'a trouvé que 55 fois le foie augmenté de volume, tandis qu'il était 3 fois diminué et 65 fois normal, c'est que la seconde variété des abcès hépatiques diffère, à ce point de vue, totalement de la première.

B. Les abcès fibreux (Kelsch et Kiener) sont de *petits abcès multiples*. Leur volume oscille entre celui d'une noisette et d'un œuf de pigeon, leur nombre varie de 3 à 12, va parfois même bien au delà.

Ces abcès forment de petites nodosités sphéroïdales, blanchâtres, fermes comme des gommes syphilitiques, et ramollies à leur centre seulement.

Le pus est sirupeux, grumeleux, à demi concret. La paroi de l'abcès est anfractueuse, d'un rouge sombre à sa périphérie, grisâtre en dedans; à la coupe elle est dure et coriace, parfois même infiltrée de sels calcaires.

Au point de vue histologique, la caractéristique de ces petits abcès c'est leur enkystement au sein d'un tissu fibreux, stratifié, et parcouru par de nombreux vaisseaux à paroi embryonnaire. Ce tissu de sclérose précède-t-il la fonte nécrobiotique centrale, en est-il comme la matrice, ainsi que l'admettent Kelsch et Kiener? Ou ne s'agit-il pas, plus probablement, d'une réaction périphérique sclérosante, due à une moindre virulence du germe infectieux?

Au fond, le processus reste le même, il ne diffère que par sa durée et ses tendances évolutives; comme pour le tubercule caséeux comparé au tubercule fibreux, l'unité se retrouve dans les caractères fondamentaux de la lésion.

Dans les cas à marche chronique, il semble que ces petites collections enkystées puissent, sinon se résorber, au moins passer à l'état de véritables corps étrangers, isolés en plein tissu de cicatrice, et devenus comme indifférents.

La *bactériologie* des abcès du foie a donné lieu, depuis quelques années, à de nombreux et intéressants travaux. On peut, à cet égard, distinguer trois groupes de faits.

A. Pus hépatiques *à germes pyogènes*; le plus souvent incriminé a été le streptocoque (8 fois sur 9 cas de Zancarol), plus rarement les staphylocoques, ou le colibacille, le bacille d'Eberth (Remlinger), le pneumobacille de Friedlander (F. Potier).

B. Pus hépatiques *à amibes*, celles-ci reconnaissables à leurs dimensions (jusqu'à 26 μ sur 16), aux vacuoles de leur protoplasma, à leur noyau, à leurs pseudopodes mobiles sur platine chauffante. Ces faits, qui se rattachent à

l'origine amibienne de la dysenterie (Lœsch, Kartulis), ont été étudiés par Finley et Adamy[1], par Peyrot et Roger[2], par Windsor[3].

C. Pus hépatiques *stériles* et *amicrobiens*. Les faits de ce genre ont été vus par un grand nombre d'observateurs, Peyrot, Tuffier, Longuet, Netter, Laveran, Rendu. Cette stérilité explique la non-virulence fréquente du pus hépatique, même dans des cas de déhiscence intra-péritonéale (cas de Peyrot).

Comment comprendre ces faits, incontestables en eux-mêmes? Trois explications ont été proposées. On a pensé que la cellule hépatique, par une action chimique encore inconnue, faisait disparaître les bactéries pathogènes, de même que les bacilles de Koch sont très difficiles à mettre en évidence dans les tubercules du foie; explication plus apparente que réelle, et à l'appui de laquelle aucune preuve ne peut être donnée.

Pour Laveran, pour L. Longuet, au contraire, la stérilité du pus hépatique n'est que *secondaire* et *tardive*, et le pus, amicrobien au moment où l'abcès déjà ancien est incisé, a commencé par être microbien. De même, sont souvent stériles les suppurations anciennes des trompes, de la plèvre. Mais des faits sont en contradiction avec cette théorie, tel le cas de A. Petit[4] où un abcès dysentérique aigu du foie fut incisé au 19e jour et trouvé stérile.

Enfin, Calmette[5] a supposé que l'abcès dysentérique était non pas microbien, mais *toxinique*. Si, à un moment donné, chez le dysentérique, le foie devient impuissant à détruire les poisons pathogènes d'origine intestinale, « la suractivité fonctionnelle du foie fait apparaître l'hépatite d'abord simplement congestive, et pour peu qu'il se fasse une accumulation de toxine nécrosante en un ou plusieurs points du parenchyme de la glande, voilà autant d'abcès formés ».

On voit combien toute cette question de la bactériologie des abcès du foie reste encore obscure. Et encore faudra-t-il très probablement y faire une place aux germes anaérobies dont l'action, dans les suppurations fétides ou gangreneuses du foie, est très vraisemblable.

Le parenchyme hépatique, en dehors des foyers de suppuration, est souvent peu altéré; on n'y constate guère qu'une hyperémie plus ou moins diffuse, et, çà et là, des nodules d'hépatite parenchymateuse, avec hypertrophie des cellules hépatiques et segmentation de leurs noyaux.

Les lésions vasculaires sont, elles aussi, très circonscrites, et ce n'est qu'au proche voisinage des abcès que l'on trouve des thromboses ou endophlébites portales. Quant aux origines et au tronc de la veine porte, leur intégrité est la règle presque absolue.

Tout aussi contingentes sont les lésions des canaux biliaires; tantôt ils ne sont que refoulés par compression, tantôt, mais rarement, un processus ulcératif de voisinage peut les faire communiquer avec la cavité de l'abcès; tantôt enfin, d'après Rendu, leur paroi s'épaissit, leur endothélium prolifère et se desquame, il se fait une véritable thrombose biliaire.

Les modifications chimiques de la bile sont mal connues, nous savons seule-

(1) Finley et Adamy. *Centr. f. inn. Med.*, 1894, p. 1018.
(2) Peyrot et Roger. *Acad. de méd.*, 7 avril 1896.
(3) C.-W. Windsor. *The Lancet*, 1897, p. 1447 et 1525.
(4) A. Petit. *Soc. méd. des hôp.*, 12 janvier 1894.
(5) Calmette. *Arch. de méd. navale et coloniale*, 1893, p. 207.

ment que, suivant les cas, on l'a trouvée visqueuse et noirâtre, ou fluide et d'un rouge brun.

Mais une lésion constante et de grande importance existe, dès que l'abcès a acquis un volume suffisant pour entrer dans ce qu'on pourrait appeler sa phase chirurgicale, c'est la *périhépatite*. De proche en proche, la réaction inflammatoire atteint la capsule d'enveloppe du foie et des régions contiguës du péritoine pariétal ou viscéral; fausses membranes fibrineuses, néo-membranes embryonnaires et riches en petits vaisseaux, adhérences molles, puis de plus en plus résistantes, oblitération enfin de la cavité virtuelle périhépatique, telles sont les phases très rapides que parcourt ce processus réactionnel.

Deux ordres de lésions, consécutives aux hépatites suppurées, nous resteraient à étudier : les unes relèvent des différents modes d'ouverture externe ou interne de l'abcès, nous en dirons un mot à propos de chacune de ces éventualités cliniques : les autres sont d'ordre pyémique, par infection secondaire d'origine hépatique, et n'ont rien qui leur soit ici particulier.

Il est une variété d'abcès du foie toute spéciale par son type anatomo-pathologique, aussi bien que par la fréquence de ses complications pleurales et la gravité de son pronostic. J'ai proposé de leur donner le nom d'*abcès aréolaires* du foie[1].

Il ne s'agit plus ici ni de grandes poches solitaires, ni de petits abcès multiples. Le foyer purulent naît en plein foie, à la partie moyenne de l'un des lobes, puis il évolue vers la surface de l'organe en prenant la forme bien connue des infarctus, à sommet central, à base étalée, presque circulaire, et périphérique. A la coupe, on trouve un abcès en éponge, formé d'une série d'aréoles inégales, isolées, ou pour la plupart communiquant entre elles pour établir une sorte de système caverneux, les logettes centrales se trouvant confondues par la destruction des cloisons incomplètes qui les séparent.

Chaque petite aréole est tapissée d'une membrane pyogénique d'un blanc laiteux et demi-opaque ; dans la cavité, se trouve contenu un pus dont les caractères sont assez variables; tantôt il est d'un blanc jaunâtre, épais et crémeux, tantôt il est glaireux, verdâtre, et rappelle la sécrétion muco-purulente du coryza arrivé à la période de maturité.

Chacun de ces petits abcès, pris en lui-même, présente une structure très analogue à celle que nous avons déjà étudiée. Mais quelle est l'origine de ces abcès? Évidemment, il s'agit ici d'une lésion *systématique*, dirigée et coordonnée par un système canaliculaire. Ainsi seulement peut se comprendre la progression centrifuge, par des arcades et des aréoles périphériques, de la lésion.

D'après mes examens histologiques, il m'avait paru légitime de considérer ces abcès aréolaires comme des abcès angiocholitiques ; comme preuves, angiocholite et périangiocholite au voisinage et au sommet de la collection aréolaire ; localisation autour des canaux biliaires enflammés des petits abcès naissants ; en dehors de la zone abcédée, cirrhose porto-biliaire typique ; enfin, dans un cas, on voyait nettement les canaux biliaires dilatés, gorgés de pus, et aboutissant aux foyers aréolaires. Ainsi, angiocholite suraiguë, suppurative, et de plus partielle, et comme départementale. D'où l'hypothèse de la migration dans les voies biliaires d'un germe septique, pouvant remonter plus ou

(1) A. Chauffard. Étude sur les abcès aréolaires du foie. *Arch. de phys.*, 1883, p. 205.

moins haut dans leur eours, et déterminer seeondairement, au niveau et au-dessus de son point de fixation, toute la série des lésions qui earactérisent les abeès aréolaires du foie.

Cette origine angioeholitique des abeès aréolaires a été confirmée depuis par les faits d'Achard et Phulpin, de Widal et Griffon; mais elle n'est pas la seule possible, et la systématisation aréolaire peut se faire le long des rameaux portes (Aehard, Œttinger) ou des veines sus-hépatiques (Achalme, P. Claisse). Dieulafoy a réeemment insisté sur l'étiologie appendiculaire fréquente de ces abeès aréolaires.

Quoi qu'il en soit, notons, pour n'avoir plus à y revenir, la gravité de ecs abeès. Ils évoluent, en général, vers la faee antérieure ou le bord supérieur du foie, et se eompliquent le plus souvent de pleurésie droite, suppurée ou séreuse. De plus, leur disposition aréolaire les rend moins direetement eurables par les méthodes chirurgieales; aussi leur pronostie est-il plus grave que eelui d'abeès plus volumineux, mais uniques, et plus direetement aecessibles.

L'histoire clinique des hépatites suppurées est souvent pleine d'ineertitudes, et ce qui dans les pays chauds est un diagnostie de probabilité n'est guère dans nos elimats qu'un diagnostie d'exeeption.

Pendant toutes les premières périodes de son évolution, à sa *phase présuppurative*, l'hépatite dysentérique nous reproduit le type elinique, que nous eonnaissons déjà, de la congestion aiguë grave du foie : début aigu et frane, avee sensibilité locale profonde, tuméfaetion de l'organe, subietère, troubles digestifs ; marche inégale et paroxystique des aceidents, alternatives de reprise et de rémission, le tout s'accompagnant de peu de fièvre, et pouvant durer plusieurs semaines. La dysenterie préexistante peut eontinuer son eours, ou parfois les évaeuations mueo-sanglantes disparaissent, et sont remplaeées par de la eonstipation ou de la diarrhée simple.

Ce tableau ressemble beaueoup à eelui d'une autre congestion hépatique non moins fréquente dans les pays ehauds, l'hépatite eongestive paludéenne. Mais, outre la différenee de notion eausale, on trouve dans ce dernier eas d'autres syndromes associés : fièvre intense, rémittente ou par aceès, tuméfaction de la rate, néphrite paludéenne, faeies spécial du malade, absenee ou médiocrité des symptômes intestinaux; enfin, deux constatations capitales achèvent d'éelairer le diagnostic : le sang renferme des hématozoaires de Laveran, et la quinine fait disparaître à la fois les accidents généraux et loeaux.

Si les aeeidents n'en restent pas là, si l'hépatite devient franchement suppurative, les symptômes, ébauehés au début, se préeisent plus nettement.

Le plus constant, le plus earactéristique de ces symptômes, c'est *la douleur*. Celle-ei est fixe, limitée, profonde au début, tensive et paroxystique, exaspérée par les mouvenents, la toux, la pression; elle siège en plein foie et mérite le nom de *point de côté hépatique* qui lui a souvent été donné. Dans les cas obseurs, ce point douloureux n'est révélé que par une palpation brusque et un peu saecadée, ce que Cruveilhier appelait « l'exploration par eommotion ».

Cette sensibilité loeale, indépendante au début de toute périhépatite ou pleurite de voisinage, est un des grands symptômes révélateurs de l'abeès hépatique en voie de formation, mais elle n'en indique pas toujours exactement le siège, et parfois la ponetion aspiratriee faite à son niveau reste sèche alors qu'en un autre point elle amène du pus.

De son foyer d'origine, la douleur peut projeter une série d'irradiations, vers le dos, la pointe de l'omoplate droite, les lombes, le sacrum même, mais surtout vers le moignon de l'épaule droite; dans aucune affection hépatique cette dernière irradiation douloureuse n'est aussi aiguë; elle est surtout fréquente dans les abcès de la face convexe du lobe droit.

Cette souffrance locale est, par elle seule, une cause de dyspnée; elle empêche la libre et profonde respiration, fixe les côtes inférieures droites en ampliation inspiratoire, force les malades à rester immobiles dans le décubitus dorsal, à relâcher les muscles abdominaux. Vient-elle à s'atténuer, à disparaître, il ne s'agit bien souvent que d'une rémission trompeuse, indice non de la guérison prochaine mais de la suppuration effectuée et collectée.

Une fois l'abcès devenu superficiel, à sa douleur propre peuvent se superposer les douleurs plus superficielles, plus aiguës, de la périhépatite, ou de la pleurésie diaphragmatique droite avec ses points périthoraciques, xyphoïdiens et phréniques.

Non seulement le foie est douloureux, mais il est *gros*, saillant à l'épigastre, ou déjetant en dehors les fausses côtes inférieures droites. Son hypertrophie est lisse, unilobaire ou générale, et de plus, fait capital, elle est progressive. Les mensurations méthodiques du foie donnent, à mesure que la collection s'accroît, des chiffres de plus en plus forts. Par la palpation bimanuelle, on a une sensation spéciale de ballottement profond, de dureté élastique, comparée par Hassler et Boisson à la sensation que donnerait à la palpation et à la percussion un ballon de caoutchouc à parois épaisses et fortement distendues. Puis ce gros foie douloureux devient proéminent, fait voussure, se recouvre de frottements périhépatiques finement crépitants ou éclatants comme le bruit du cuir neuf, souvent aussi d'une fine crépitation, analogue à celle que donne la neige gelée, coïncidant avec les deux temps de la respiration, mais surtout avec l'inspiration, et due, d'après Hassler et Boisson, à un œdème du foie au voisinage de l'abcès. Bientôt, à la rénitence ferme succède une sensation d'empâtement, avec élargissement des espaces intercostaux, dilatation veineuse, œdème sous-cutané en plaque mal circonscrite. Enfin la fluctuation est perceptible, et annonce que l'abcès est devenu superficiel. Mais tout ce travail local ne peut s'effectuer sans provoquer une série de réactions organiques, fonctionnelles et générales.

L'ictère n'est pas la règle, puisque, suivant les auteurs, on ne le constate que dans une proportion d'un quart à un sixième des cas. Encore est-il léger, subictère plutôt, et associé à une certaine décoloration blême de la face, *pâleur ictérique*, suivant l'expression classique. L'urologie de ces hépatites à subictère est mal connue; souvent la biliverdine fait défaut, et la coloration rouge brunâtre des urines permet d'y supposer la présence de quantités notables d'urobiline et de pigment rouge brun.

Les troubles digestifs sont également assez variables; enduit saburral et jaunâtre de la langue, inappétence absolue, diarrhée souvent polycholique au début, vomissements surtout quand le péritoine périhépatique est intéressé, voilà les symptômes le plus fréquemment observés, et qui n'ont rien de bien caractéristique.

La dyspnée, quand elle existe, est due à la gêne causée par la douleur hépatique, puis au refoulement du diaphragme et du poumon par la collection devenue volumineuse. Nous verrons plus tard comment se fait l'ouverture de l'abcès dans la plèvre ou dans les bronches.

La fièvre est un symptôme tout autrement significatif, mais qui est loin de se présenter toujours sous les mêmes apparences.

Dans les cas à marche aiguë et rapide, alors qu'en deux à trois semaines le travail suppuratif s'est effectué, la fièvre peut être d'emblée intense, précédée de frissons et évoluant sous un type continu ou rémittent; la peau reste sèche, le pouls est dur et tendu; fièvre d'hépatite, plutôt que fièvre de suppuration, elle ne décèle que la gravité de l'infection à détermination hépatique.

Plus souvent, la fièvre, pendant toute la période initiale et présuppurative de la maladie, est mal caractérisée, sans type régulier, souvent peu intense et ne dépassant pas 39 degrés. Puis, au bout d'un temps très variable et pouvant atteindre jusqu'à plusieurs mois, le type fébrile se modifie et devient franchement intermittent; de grands accès se montrent, vespéraux, avec frisson parfois, mais surtout avec ascension brusque de la température, et sueurs profuses, épuisantes; mais ces accès n'ont aucune périodicité constante, ils résistent à la quinine et ne sont que l'indice du travail pyogénique en évolution. Aussi, une fois l'abcès collecté, peut-il survenir une détente passagère, une rémission fébrile qui ne doit pas en imposer pour une défervescence de bon aloi.

Enfin, dans certains cas encore plus trompeurs, la réaction fébrile peut être éphémère et minime; tout évolue sous le masque d'un simple embarras gastrique prolongé, jusqu'au jour où les symptômes locaux révèlent toute la gravité du mal.

En dehors de ces symptômes fondamentaux, tuméfaction douloureuse et fébrile du foie, rien de bien caractéristique. L'examen des urines n'a été régulièrement pratiqué que dans trop peu de cas pour que l'on en puisse tirer des conclusions générales. Dès 1846, Parkes avait constaté l'hypoazoturie dans l'hépatite aiguë pendant la période de suppuration, et récemment Lecorché et Talamon arrivaient à un résultat analogue, augmentation de l'urée, de l'acide urique, de l'acide phosphorique, pendant la période inflammatoire de la maladie, chute de ces éléments au-dessous de la normale une fois l'abcès collecté. Mais tous les cas ne sont pas aussi nets, et l'on peut en outre se demander si l'hypoazoturie qui accompagne l'abcès collecté n'est pas le fait de l'état de nutrition défectueuse et d'affaiblissement progressif du malade, autant que de la destruction même du parenchyme hépatique.

Plus caractéristiques sont les résultats de l'enquête hématologique, et Maurel, Boinet ont montré la grande valeur de l'*hyperleucocytose polynucléaire* (pouvant aller jusqu'à 40 000 et 50 000 leucocytes par millimètre cube), comme élément du diagnostic de l'abcès du foie.

Ce qui a toujours une grande valeur clinique, c'est l'amaigrissement croissant des malades, véritable marasme consomptif et fébrile, avec gros foie, sueurs profuses, teint blême et terreux. Si longue, si anormale que puisse être l'évolution morbide, un pareil syndrome doit toujours éveiller le soupçon d'une hépatite suppurée à marche lente.

Au point de vue de l'évolution et de la durée des accidents, trois groupes de faits peuvent être distingués.

A. Cas aigus, franchement phlegmoneux, arrivant à l'abcès collecté en quinze à vingt jours. Souvent un syndrome typhoïde accompagne cette évolution aiguë et témoigne de l'extrême virulence du germe infectieux : prostration

précoce, insomnie et rêvasseries nocturnes, fuliginosités des lèvres et des narines, langue sèche et rôtie; plus tard, l'adynamie se prononce, s'accompagne de délire, de soubresauts tendineux, d'évacuations involontaires et le malade meurt en pleine ataxo-adynamie typhoïde.

B. Dans un beaucoup plus grand nombre de faits, l'évolution est *subaiguë* et demande de quatre à huit ou dix semaines; c'est le type le plus commun.

C. Reste enfin le type *chronique*, parfois presque latent, où le processus traîne pendant des mois avant que l'abcès hépatique soit constaté; il n'en est pas moins étendu pour cela, et de très gros abcès peuvent ainsi évoluer à petit bruit, surtout, d'après Haspel, chez les sujets déjà affaiblis ou cachectiques.

Mais quelles que soient les allures cliniques de la maladie, il ne faut pas oublier que l'hépatite suppurée a une marche essentiellement paroxystique, qu'elle procède par poussées congestives et par rémissions trompeuses. Tant que, pendant ces périodes de rémission, le foie reste gros et vaguement douloureux, le danger n'est pas conjuré, la suppuration reste à craindre.

Des **terminaisons** de l'abcès hépatique, quelques-unes nous sont déjà connues : mort dans le marasme, avec fièvre hectique, émaciation, œdèmes cachectiques, asthénie progressive; ou mort avec le syndrome de l'ataxo-adynamie typhoïde, précoce dans les cas aigus, plus tardive quand elle survient par recrudescence au cours d'une évolution prolongée.

La terminaison la plus favorable se fait par l'enkystement de l'abcès, et la résorption de son contenu. Ce processus de guérison spontanée est exceptionnel, mais sa réalité semble prouvée par un certain nombre d'autopsies où d'anciens foyers suppurés et non ouverts ont été retrouvés à l'état de cicatrices fibreuses déprimées, ou de magma caséeux enkysté. Cliniquement, on peut voir la collection s'affaisser et disparaître sans qu'aucune évacuation externe ou interne ait pu être constatée.

Cette résorption possible, sans accidents septicémiques, trouve son explication dans la non-virulence si fréquente du pus hépatique.

Mais, dans l'immense majorité des faits, l'abcès du foie a comme terminaison naturelle ou provoquée, l'élimination du pus, soit par issue aux téguments, soit par ouverture dans l'un des organes voisins.

A. L'*ouverture externe* est la plus favorable des voies d'élimination, et s'observe surtout pour les abcès qui évoluent vers la face antérieure de l'organe. Périhépatite adhésive d'abord, puis ulcération de la capsule de Glisson, destruction progressive, de dedans en dehors, des couches musculo-aponévrotiques de la paroi abdominale, tel est le processus anatomique; il se traduit par un empâtement progressif de la région sous-costale droite, par une rénitence d'abord profonde, puis qui se transforme peu à peu en fluctuation superficielle; les téguments s'œdématient, puis deviennent rosés au point culminant de la tumeur, jusqu'au moment où se fait la déhiscence par ulcération cutanée.

Pour être relativement favorable, ce mode d'ouverture n'en expose pas moins à de nombreux dangers. La plaie peut devenir le point d'appel d'une infection secondaire, pyémique ou érysipélateuse; la longue durée de la suppuration peut épuiser le malade, lui ôter l'appétit, créer un trajet fistuleux, difficile à guérir. Comme complication locale, Chauvel a vu, au contact du pus hépatique, les côtes dénudées se carier, donner lieu à des séquestres multiples, et entre-

tenir ainsi la suppuration alors qu'était déjà cicatrisé le foyer intra-hépatique.

B. Tout autrement redoutable est l'*ouverture dans les bronches*. Elle n'est possible que préparée par un lent travail de symphyse phréno-hépatique et phréno-pulmonaire, qui soude intimement la base du poumon droit, la cloison diaphragmatique, et la convexité du foie. Si l'abcès évolue vers le bord supérieur de l'organe, il progresse à travers ces tissus complexes en provoquant une réaction inflammatoire subaiguë ou aiguë.

La fièvre s'allume ou redouble, il survient de la toux sèche et quinteuse, de la dyspnée, un point de côté profond, non plus au niveau du foie, mais en plein lobe inférieur du poumon droit. Les signes physiques dénotent un foyer broncho-pneumonique de la base droite, avec matité, crépitation fine, plaque de souffle bronchique profond, crachats rouillés ou sanglants.

Puis, un jour, c'est la vomique, non pas, en général, à grand fracas comme pour la vomique pleurétique, mais par une expectoration à début subit, souvent douloureux et angoissant, et qui en quelques heures peut évacuer un litre et plus de liquide. Ce n'est pas toujours du pus que l'on retrouve dans le crachoir, souvent c'est un liquide grumeleux, d'un brun rougeâtre, tout à fait comparable à du chocolat épais.

Comme suites immédiates de l'ouverture bronchique, la tumeur hépatique s'affaisse, la fièvre et les symptômes réactionnels s'atténuent, des signes cavitaires et presque amphoriques peuvent se montrer à la base du poumon droit.

Mais l'amélioration n'est souvent que de peu de durée; la fistule hépato-bronchique peut s'oblitérer, et la collection se reforme pour s'ouvrir de nouveau, une fois pleine, par le même orifice. Dans un cas que j'ai observé, c'est pendant plus de six mois que se prolongea ce processus à répétition; chaque nouvelle déhiscence bronchique était annoncée par des douleurs atroces dans l'épaule droite, et amenait pendant 8 à 15 jours le rejet abondant de crachats muco-sanguinolents, glaireux, dont la teinte variait du rouge brun au rouge vif; parfois c'était une véritable hémoptysie vermeille qui se produisait.

Ce qui est très caractéristique dans ces fistules hépato-bronchiques, c'est l'influence du décubitus : le malade est-il debout, il tousse et crache à peine; vient-il à se coucher, ou surtout à rendre déclive la moitié supérieure du corps, immédiatement la toux et l'expectoration se produisent.

Si la guérison est obtenue, les crachats deviennent peu à peu moins abondants, moins sanglants, plus muqueux, en même temps que les signes humides fournis par l'auscultation pulmonaire font place à des signes d'induration limitée. L'amélioration de l'état général marche de pair, l'appétit, les forces, l'embonpoint reparaissent.

Trop souvent l'issue est moins heureuse; on doit toujours craindre la diffusion des lésions broncho-pulmonaires, leur transformation septique ou gangreneuse; ultérieurement, le marasme hectique qui accompagne une évacuation insuffisante de l'abcès.

C. L'ouverture dans *la plèvre* est relativement plus favorable, d'autant qu'elle comporte une intervention chirurgicale beaucoup plus simple. Il faut noter, avec Kelsch et Kiener, le caractère souvent insidieux et progressif de ces empyèmes, qui n'éveillent que peu de réaction générale ou locale.

D. Pour en finir avec les ouvertures ascendantes de l'abcès hépatique, signalons les faits rares où des collections du lobe gauche surtout ont fait irruption

dans *le péricarde*, ou dans *le médiastin*. La mort, parfois presque soudaine, en est la conséquence.

E. Si l'abcès évolue vers la face inférieure du foie, les modes d'ouverture sont tout autres.

Dans *le péritoine*, la réaction provoquée dépend entièrement de la virulence du pus épanché, et varie de la péritonite suraiguë mortelle au simple enkystement, à la tolérance aseptique même.

L'ouverture dans le bassinet du rein droit est des plus rares; encore plus exceptionnelle celle dans la veine cave inférieure (Colin), entraînant la mort presque immédiate par suffocation.

Plus fréquente, et beaucoup plus favorable en même temps, est l'ouverture dans *le tube digestif*, dans le côlon transverse, l'intestin grêle, ou l'estomac. Dans le premier cas, après une phase prodromique assez obscure de douleurs abdominales, de coliques sourdes, le pus est évacué en nature, et souvent presque d'un seul jet. L'ouverture dans l'intestin fait soupape, si bien que l'infection stercorale du foyer n'a pas lieu, et la guérison peut être obtenue soit d'un seul coup, soit par une série de rétentions et de déhiscences successives.

L'évacuation par l'intestin grêle, par le duodénum surtout, est des plus malaisées à reconnaître, car le pus se modifie tellement dans sa longue migration intestinale qu'il peut passer inaperçu malgré l'examen quotidien des fèces.

L'ouverture dans l'estomac entraîne le rejet du pus par vomissement (Vincent), parfois aussi seulement dans les garde-robes (Morehead). Elle est d'un pronostic relativement favorable, puisque 3 cas sur 5 ont guéri, dans la statistique de Rouis.

Certains abcès du foie ne se diagnostiquent guère; c'est quand ils sont de petit volume, et évoluent sans provoquer de réaction locale caractéristique, sous le masque d'une infection aiguë mal caractérisée dans sa nature et ses déterminations viscérales. Chez les sujets atteints ou convalescents de dysenterie, il faut, surtout dans les pays chauds, toujours craindre et guetter l'hépatite; c'est elle, plus encore que l'abcès, qu'il faut s'efforcer de reconnaître à ses débuts, pour en entraver les progrès.

L'abcès une fois constitué se reconnaîtra à ces caractères fondamentaux : gros foie douloureux, avec réaction fébrile, atteinte rapide des forces, processus tendant à se localiser en un point de l'organe. Seules, à vrai dire, les autres suppurations de la glande hépatique peuvent prêter à confusion.

Le kyste hydatique suppuré est un véritable abcès du foie; mais, pendant un temps plus ou moins long, il a été d'abord *une tumeur* du foie, et s'est en outre annoncé souvent par des symptômes révélateurs, dyspepsie des matières grasses, urticaire.

Les abcès angiocholitiques ne sont qu'une aggravation de l'angiocholite; c'est celle-ci que l'on diagnostiquera, d'après le type intermittent et les allures spéciales de la fièvre, l'hypertrophie modérée et diffuse du foie, les causes enfin du processus.

Peut-on, une fois l'abcès hépatique reconnu, aller plus loin, et en déterminer la variété? Oui, dans une certaine mesure. Les grands abcès phlegmoneux se reconnaîtront au volume même des collections qu'ils déterminent, à l'acuité des symptômes locaux. Au contraire, Kelsch et Kiener ont très bien montré que les petits abcès fibreux multiples évoluaient beaucoup plus sourdement, sans

grande réaction locale; leur marche est lente, mais la fréquence des symptômes typhoïdes, du marasme hectique, les difficultés ou l'insuccès du traitement opératoire leur imposent un pronostic beaucoup plus sévère.

Toute cette question du pronostic des abcès du foie est, du reste, à reprendre, et devra être basée sur l'étude de trois facteurs principaux :

A. La nature de l'agent pyogène; rien encore de précis ne peut être affirmé, à part la bénignité relative des abcès à pus aseptique bactériologiquement.

B. Le mode de réaction locale; grand abcès phlegmoneux et solitaire, ou petits abcès fibreux multiples. On comprend toute la gravité de ceux-ci, encore plus difficiles à traiter qu'à reconnaître.

C. La méthode de traitement employée; deux périodes, à ce point de vue, doivent être distinguées.

A la phase présuppurative d'hépatite congestive, il faut essayer d'enrayer le mal; on prescrira le repos absolu, le régime lacté, les antiseptiques intestinaux, le calomel à petites doses répétées, la révulsion locale sous forme de pointes de feu ou de vésicatoires volants. Le volume du foie sera surveillé de très près; on s'efforcera d'établir un diagnostic aussi précoce que possible si la suppuration semble se produire.

Dès lors, c'est le traitement opératoire qui doit intervenir, il faut qu'il soit *précoce*, *décisif*, et *strictement antiseptique*.

La ponction aspiratrice doit, au moins dans les cas douteux, servir à assurer, à compléter le diagnostic; lui demander plus serait se faire illusion, et perdre un temps précieux.

Une fois l'abcès reconnu dans son existence, dans son siège, dans son volume probable, l'*évacuation immédiate du pus s'impose*, et cela non plus par les vieilles méthodes des trocarts, des canules à demeure, mais par la méthode vraiment chirurgicale et moderne de l'*incision directe*.

C'est à Stromeyer Little, de Shang-Haï, que nous sommes redevables de ce progrès décisif en chirurgie hépatique. Sur l'aiguille aspiratrice comme conducteur, on incise largement au bistouri, on fait un lavage antiseptique, on draine, on applique un pansement de Lister. Les adhérences constantes dues à la périhépatite empêchent l'effusion de pus dans le péritoine; celle-ci, si par hasard elle avait lieu, ne serait même souvent que peu redoutable.

Cette méthode, préconisée d'abord en France par M. Rochard, a été employée depuis par de nombreux chirurgiens, et avec des succès presque constants. C'est assurément à elle qu'il convient de recourir, et surtout, comme l'a conseillé M. Hache, en opérant couche par couche, et en n'incisant le foie qu'après l'avoir reconnu. Après l'incision, un seul lavage, suivi d'un pansement antiseptique à l'iodoforme.

Une cholérrhagie abondante et prolongée peut se produire par la plaie (Bertrand), et la spoliation biliaire qu'elle détermine peut devenir pour l'organisme une véritable cause d'épuisement.

Les grands dangers qui menacent les opérés sont, avant tout, l'anorexie persistante, la diarrhée chronique, la présence d'autres abcès méconnus dans les profondeurs du foie (Laveran).

Suivant la région où vient pointer la collection purulente, le mode opératoire devra être différent, et des procédés récents permettent d'intervenir même dans des régions inaccessibles auparavant. S'agit-il d'aborder la face convexe du foie,

on recourra à la méthode de Lannelongue, à la résection du bord inférieur du thorax sans ouverture de la cavité pleurale [1]. Au contraire, pour atteindre les abcès à évolution postéro-supérieure, on aura la voie transpleurale, avec résection d'une ou deux côtes sur une longueur de 6 à 7 centimètres, comme l'ont conseillé Kartulis en 1886, Zancarol en 1887.

Grâce à ces méthodes nouvelles, et grâce surtout à une stricte antisepsie, le pronostic de l'hépatite suppurée est destiné à devenir bien moins grave qu'il n'était. Jusqu'à présent, d'après Kelsch et Kiener, la mortalité des cas non opérés était de 80 pour 100; elle était de 70 pour 100 quand l'opération était tardive, et encore de 60 pour 100 quand l'opération était précoce.

Les cas traités par les méthodes modernes sont encore trop peu nombreux pour qu'on puisse en donner une statistique probante. Ce n'est pas trop s'avancer que de prévoir qu'ils donneront une proportion tout autre de succès. L'abcès du foie restera une affection grave, mais son pronostic dépendra, pour une large part, de la précocité du diagnostic et de l'intervention opératoire antiseptique.

CHAPITRE XIV

LES PÉRIHÉPATITES

Sous le terme commun de *périhépatite* on désigne deux localisations inflammatoires différentes, pouvant du reste s'associer ou rester indépendantes : l'une de ces localisations porte sur la capsule fibreuse du foie, l'autre sur le feuillet péritonéal qui forme la couche la plus superficielle de cette capsule.

Cette dualité de la capsule hépatique est aussi vraie en histologie qu'en clinique.

Voici, en effet, quelle en est la structure résumée, d'après la description de Sabourin [2], le seul auteur qui en ait fait une étude histologique complète.

La capsule du foie est formée de deux couches étroitement soudées l'une à l'autre.

La couche superficielle est mince, transparente, constituée par des lamelles conjonctives rares et déliées, que tapisse en dehors l'épithélium pavimenteux du péritoine.

Dans la couche profonde, les lames fibreuses sont plus distinctes, séparées par des cellules conjonctives plus nettes. Elles se continuent, en dedans, avec les expansions nutritives de la gaine de Glisson porto-biliaire.

Ajoutons que de nombreuses fibres élastiques parcourent ces deux couches et semblent, par une répartition inverse, prédominer dans les zones profondes de la couche externe, et dans les zones superficielles de la couche interne.

Entre ces deux feuillets, existe un riche réseau veineux horizontal, qui communique avec les veines sus-hépatiques profondes par d'innombrables canaux perpendiculaires ou obliques.

[1] Canniot. Thèse de Paris, 1891.
[2] Ch. Sabourin. *La glande biliaire de l'homme*, 1888, p. 525.

On voit donc, *a priori*, que non seulement comme siège mais aussi comme évolution les processus d'inflammation périhépatique peuvent se diviser en deux groupes.

Dans l'un, l'inflammation débute par la séreuse, et se propage de dehors en dedans. Dans l'autre, elle procède de dedans en dehors, suivant les expansions capsulaires des veines sus-hépatiques. Péritonite partielle dans un cas, dans l'autre cas périphlébite sus-hépatique.

Cette dichotomie importe surtout au point de vue pathogénique, car dans bien des cas le processus inflammatoire se propage d'une couche à l'autre. Elle n'en doit pas moins être mise en lumière, car, seule, elle nous explique comment et pourquoi les affections chroniques du foie s'accompagnent ou non de périhépatite.

Celle-ci n'est pas, en effet, un élément morbide banal, elle fait souvent défaut, et n'en a qu'une plus grande valeur séméiologique dans les cas où elle existe.

Dans les dégénérescences graisseuse ou amyloïde du foie, la périhépatite fait défaut; elle manque ou est peu accusée dans la cirrhose hypertrophique biliaire, dans la cirrhose hypertrophique graisseuse; elle existe constamment, à un plus ou moins haut degré, dans la cirrhose cardiaque, et surtout dans les cirrhoses alcooliques biveineuses.

C'est dire que la périhépatite, dans tous ces groupes de faits, est subordonnée à l'état d'intégrité ou de lésion du système veineux sus-hépatique.

On pourrait donc décrire séparément : *les capsulites périhépatiques*, et *les péritonites partielles périhépatiques.*

Sans vouloir pousser à outrance cette systématisation, rappelons seulement l'importance de la capsulite chronique périhépatique au cours des cirrhoses alcooliques. Pendant la vie, sensibilité sourde et habituelle de la région hépatique, et, par intervalles, poussées douloureuses subaiguës, pouvant même parfois devenir le point de départ de péritonites diffuses; anatomiquement, épaississement fibroïde de la capsule, développement parfois énorme de ses réseaux élastiques, végétations papillomateuses, plaques de péritonite partielle, adhérences avec la paroi phréno-costale de l'abdomen.

Existe-t-il des cirrhoses hépatiques d'origine capsulaire ou péritonéale, de même que l'on a décrit des pneumonies scléreuses chroniques d'origine pleurale? C'est une question que nous avons déjà soulevée à propos de l'étiologie générale des cirrhoses, et à laquelle les faits recueillis par Poulin permettent une réponse affirmative.

Quoi qu'il en soit, on doit diviser les périhépatites en périhépatites *sèches* et *exsudatives*; les premières ne sont qu'une lésion secondaire, les autres arrivent presque à constituer une maladie autonome, et peuvent se compliquer de la présence de gaz mélangés au pus.

1° **Les périhépatites sèches** sont caractérisées anatomiquement tantôt par un épaississement fibroïde de la capsule, tantôt par une exsudation fibrineuse superficielle. C'est ce second groupe de faits qu'il nous faut maintenant examiner.

L'étiologie de ces périhépatites à exsudat fibrineux est peu complexe : tantôt, il s'agit de traumatismes de la région hépatique, avec contusion du foie, tantôt, et plus fréquemment, d'abcès ou de kystes hydatiques suppurés évoluant dans le parenchyme même de l'organe. Mais il faut, dans ces derniers cas, que la col-

lection purulente devienne superficielle, affleure l'écorce hépatique, et la propagation au péritoine du travail inflammatoire, d'abord profond, devient ainsi un excellent signe des progrès de la lésion.

La surface du foie se montre recouverte, en un point unique plus ou moins étendu, ou en une série de points discontinus, d'un exsudat fibrineux jaunâtre, à bords déchiquetés, à surface grenue et villeuse. Si la lésion est un peu plus ancienne, les fausses membranes se vascularisent, vont se greffer sur la paroi costo-abdominale, et forment ainsi des adhérences assez lâches d'abord, puis de plus en plus résistantes. Ces adhérences constituent souvent un processus favorable, et véritablement protecteur, et c'est grâce à elles que les abcès ou kystes du foie peuvent s'ouvrir directement au dehors sans qu'il y ait péritonite généralisée : aussi la méthode dite de Récamier, pour le traitement des kystes du foie, en visait-elle surtout la production.

Cliniquement, on constate en plein foie une zone plus ou moins étendue de douleur vive, superficielle, exaspérée par les mouvements, la toux, la pression : même l'ampliation respiratoire du thorax est douloureuse, si bien que le malade n'ose respirer, pour ainsi dire, que d'un côté, et immobilise toutes les côtes inférieures droites.

Souvent la douleur périhépatique s'irradie dans l'épaule droite, ou vers la pointe de l'omoplate, s'accompagne de nausées ou de hoquets parfois incessants et très pénibles.

En même temps, un signe physique des plus nets peut se constater à l'auscultation, c'est le *frottement périhépatique*, assez prononcé parfois pour prendre la rudesse et l'intensité du bruit de cuir neuf. Nous avons vu quelle est l'importance de ce signe pour le diagnostic des abcès du foie.

Une fois arrivée à ce degré la lésion peut, suivant sa cause, rétrocéder, aboutir à la symphyse costo-hépatique plus ou moins complète ou se compléter par la production d'un épanchement liquide enkysté entre les fausses membranes, occupant une ou plusieurs loges cloisonnées, dans chacune desquelles le liquide peut même être de nature différente, séreuse, ou hémorragique, par *pachy-périhépatite*, comme dans des faits de Langenhagen et Launois, de Méry.

La *symphyse périhépatique* peut exister à l'état isolé, ce qui est relativement rare, ou s'associer à un processus plus ou moins généralisé et diffus de sclérose périviscérale, comme dans ce que Huchard a appelé les *périviscérites* (1) ; c'est surtout chez les artério-scléreux, les cardiaques, que les cas sérieux de ce genre ont été observés.

Dans une autre catégorie de faits, la périhépatite est en rapport plus direct avec les lésions d'une autre séreuse, le péricarde. Tels sont les foies cardio-tuberculeux de l'enfance, étudiés par Hutinel (2) comme conséquence de la symphyse tuberculeuse du péricarde ; tels aussi ces faits cliniques et anatomo-pathologiques sur lesquels Pick (3) d'abord, puis Gilbert et Garnier (4), Nachod (5), ont attiré l'attention.

Dans ces derniers faits, la maladie évolue sous l'apparence simultanée d'une

(1) Labadie-Lagrave et Deguy. *Arch. génér. de méd.*, 1898, 2e semestre, p. 385, 534, 661.
(2) Hutinel. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, 1893.
(3) F. Pick. *Zeits. f. klin. Med.*, 1896, t. XXIX, p. 385.
(4) A. Gilbert et M. Garnier. *Soc. de biol.*, 15 janvier 1898.
(5) F. Nachod. *Prag. med. Woch.*, 30 juin 1898, p. 330.

cardiopathie lentement progressive, asthénique et arythmique, accompagnée parfois des signes de la symphyse cardiaque ; et d'une ascite, souvent abondante et récidivante, avec foie gros et dur, rate hypertrophiée, urines rares, foncées, souvent albumineuses. On comprend, dès lors, le nom assez impropre de pseudo-cirrhose du foie d'origine péricarditique, donné aux cas de ce genre par Pick, par Nachod. Il s'agit, en réalité, de lésions complexes de périhépatite chronique souvent tuberculeuse, de cirrhose capsulaire, et du foie cardiaque.

2° **Les pyopérihépatites** ont été décrites pour la première fois par le fils de J.-L. Petit dans un mémoire sur les apostèmes du foie. Puis de beaux exemples en ont été rapportés par Larrey, Boyer, Cruveilhier, Andral, Hilton Fagge, etc. Mais les syndromes cliniques excessivement curieux, auxquels elles peuvent donner lieu, n'ont été bien étudiés et mis en lumière que depuis peu d'années (1).

L'analyse etiologique des faits montre que, à part les cas de traumatismes directs, les périhépatites exsudatives ou suppurées (les deux termes sont presqne équivalents) sont toujours secondaires. Mais la lésion causale peut être très diverse dans sa nature, et même dans son siège. Sur un total de 19 cas d'abcès sous-phréniques droits, relevés par Scheurlen, on trouve comme point de départ : 5 fois des traumatismes de la région hépatique; 5 fois des abcès du foie ou des kystes hydatiques suppurés; 6 fois des pérityphlites ou des appendicites perforantes ; 4 fois des ulcères simples du duodénum ; 3 fois des ulcères simples perforants de l'estomac.

Et ce n'est pas tout : il faut encore faire la part des angiocholites calculeuses; des cholécystites suppurées, des perforations des voies biliaires; des cancers pyloriques ulcérés et perforants ; des colites dysentériques avec ou sans perforation; des perforations intestinales au cours de la fièvre typhoïde, comme dans un cas de P. Blocq ; de la pyoémie, de la septicémie puerpérale, des suppurations de la plèvre droite.

On voit que cette région périhépatique peut ainsi être le point d'arrivée d'infections multiples, presque toutes très graves par leur évolution et leurs suites.

Anatomiquement, les lésions ne sont pas moins différentes de siège et de nature.

La périhépatite suppurée peut être sus ou sous-hépatique ; cette dernière ne nous occupera pas, elle reste étrangère à la pathologie hépatique proprement dite, et nous entraînerait dans le détail de faits nombreux et disparates que nous ne pouvons étudier ici. Quand elle est localisée à la face antéro-supérieure du foie, la péritonite enkystée aiguë peut répondre à la totalité de cette face, ou se limiter soit au lobe droit, soit au lobe gauche, le ligament falciforme servant de cloison de séparation.

Ainsi limitée entre une partie plus ou moins étendue du foie, le diaphragme, et des adhérences périphériques, la collection périhépatique forme une véritable tumeur, très variable comme dimensions, et comme quantité du liquide contenu.

Les parois de la poche sont épaisses, rendues tomenteuses par des dépôts irréguliers et des tractus de fibrine. Souvent les fausses membranes sont noirâtres,

(1) Jaccoud. *Clin. méd. de la Pitié.* 1883-1884, p. 219. — E. Deschamps. *De la péritonite périhépatique enkystée.* Thèse de Paris, 1886. — Scheurlen. *Ueber pyothorax subphrenicus*, in *Charité annalen*, 1889, p. 158. — Nowack, *Schmidt's Jahrbücher*, 1891, nos 10 et 11. — P. Martin. *Du pyothorax sous-phrénique.* Thèse de Paris, 1892.

d'aspect presque gangreneux, ou ecchymotiques, suivant la variété du liquide qu'elles contiennent.

Celui-ci peut, dans des cas exceptionnels, être purement cruorique, constituer une véritable *hématocèle sus-hépatique*, comme dans le fait rapporté en 1885 par Méry à la Société anatomique : traumatisme hépatique 20 ans auparavant, réveil progressif et lent de la périhépatite, rupture des capillaires développés dans l'épaisseur des fausses membranes, et formation, en plein hypocondre droit, d'un kyste contenant environ deux litres et demi d'un liquide séro-sanguinolent et noirâtre.

Dans la règle, ce qu'on trouve dans la loge sus-hépatique c'est du pus, phlegmoneux, ou parfois verdâtre et teinté par la bile, le plus souvent sanieux, fétide, à odeur stercorale ou gangreneuse.

Mais ce qui achève de caractériser ces abcès, c'est qu'au pus s'ajoute souvent un mélange de gaz, fétides également, et provenant soit de la perforation d'un des organes voisins à contenu aérien, soit d'un processus secondaire de fermentation putride. Nous verrons quel syndrome clinique curieux résulte de ce mélange de gaz et de pus dans la collection périhépatique.

Quant à l'état des organes voisins, on comprend combien il peut être variable suivant la cause productrice; ce n'est bien souvent que par la laparotomie, ou même à l'autopsie, que l'on peut s'en rendre un compte exact.

La plèvre droite est toujours plus ou moins gravement intéressée, mais les lésions sus et sous-phréniques ne sont pas, comme on pourrait le présumer, toujours similaires; il peut y avoir à la fois du liquide séreux dans la plèvre droite, et du liquide purulent et ichoreux dans l'abcès sous-phrénique. La pleurésie peut même être bilatérale, et à épanchement différent des deux côtés.

La péricardite sèche, exsudative, ou suppurée, a été assez souvent observée.

Le diaphragme est refoulé plus ou moins haut dans la cavité thoracique, et des adhérences oblitèrent le sinus costo-diaphragmatique, d'où la possibilité opératoire d'ouvrir directement la collection par la voie transpleurale, sans infecter cependant la grande cavité de la plèvre.

Le foie peut, au-dessous de l'abcès périhépatique, rester à peu près sain; il se laisse seulement déprimer, et s'anémie par compression. Mais souvent sa capsule est épaissie et enflammée, ulcérée même, et montre, en communication directe avec la poche purulente, une perte de substance due soit à un abcès aréolaire, soit à de petits foyers multiples d'angiocholite suppurée.

L'*histoire clinique* des périhépatites suppurées se prête mal à une description d'ensemble, en raison de la multiplicité des causes, et des variations évolutives qui en découlent.

Aigu dans les cas qui relèvent du traumatisme ou de la perforation d'un organe voisin, le début est plus souvent lent, insidieux, et ne permet qu'un diagnostic tardif.

La douleur est le premier et le plus constant des symptômes fonctionnels. Elle occupe tout l'hypocondre droit, avec un maximum souvent bien localisé en un point fixe; tantôt sourde et profonde, tantôt aiguë et comme déchirante, elle est exaspérée par la pression, par la toux, par les mouvements respiratoires même, et peut présenter l'irradiation scapulaire droite si habituelle dans les affections hépatiques.

Immobilisé par sa douleur, le malade reste étendu sur le dos, ou dans le décu-

bitus latéral gauche; parfois au contraire assis ou demi-couché en avant, de façon à relâcher sa paroi abdominale.

La respiration est courte, superficielle, purement costo-supérieure, doublement gênée dès que la plèvre droite participe au processus inflammatoire. Une toux fréquente et sèche, un hoquet parfois presque incoercible, peuvent venir s'ajouter à la dyspnée.

Les vomissements verts et poracés, la constipation, l'accélération et la petitesse du pouls, le subictère, viennent donner à la maladie son cachet *péritonitique* en même temps que des symptômes généraux graves décèlent la formation du pus.

Ceux-ci sont constitués par une fièvre rémittente à exacerbation vespérale, avec petits frissons répétés, le tout accompagné de sueurs, et simulant des accès de fièvre quotidiens. La face devient pâle et terreuse, l'amaigrissement se prononce, la perte des forces est chaque jour plus complète.

La recherche des signes physiques permet parfois de constater la crépitation superficielle de la péritonite sèche. Mais, le plus souvent, ce que l'on constate c'est l'abaissement du foie, non pas hypertrophié, mais refoulé de haut en bas.

Tout l'hypocondre droit est élargi, voussuré, et au-dessous des fausses côtes on sent un empâtement douloureux, rénitent, mal délimité.

Plus tard, à mesure que le pus se collecte, les espaces intercostaux s'élargissent et laissent percevoir une fluctuation profonde. La matité sus-hépatique, confondue avec celle du foie, s'élève dans le thorax, parfois jusqu'au 4[e] espace intercostal, et se limite, aussi bien en arrière qu'en avant sur les côtés, par une courbe régulière à concavité inférieure. Ce signe, joint à la direction plus horizontale des côtes inférieures droites, est de première importance pour le diagnostic différentiel avec les pleurésies diaphragmatiques droites enkystées.

L'examen radioscopique pourra être très utile, en montrant nettement le siège sous-diaphragmatique de l'épanchement.

L'œdème localisé, la fluctuation profonde, le caractère lancinant des douleurs, la persistance souvent au-dessous du rebord costal d'un bourrelet induré, achèvent de déceler l'abcès sous-phénique.

Reste le signe décisif, fourni par la ponction. Celle-ci, pratiquée au point saillant et le plus nettement douloureux de la région, non seulement ramène du pus, mais en atteste la provenance sous-phrénique, grâce à une particularité très curieuse signalée pour la première fois par Pfuhl en 1877.

C'est qu'en effet, si l'on pratique la ponction avec un appareil muni d'un manomètre, on voit que la pression augmente pendant l'inspiration, et s'abaisse pendant l'expiration. C'est exactement *l'inverse* de ce qui se passe pour les collections intra-pleurales, et le jeu respiratoire du diaphragme rend facilement compte de cette double inversion.

L'emploi du manomètre n'est même pas nécessaire, les variations de rapidité et de force dans l'écoulement du liquide pendant la ponction conduisent à la même conclusion (Jaffé).

Mais pour constater ce signe pathognomonique, il faut déjà avoir présumé l'existence d'une collection purulente, il faut de plus ponctionner de bonne heure, car au bout d'un certain temps, le diaphragme se paralyse, et les variations caractéristiques de pression font alors défaut.

Si le diagnostic précoce n'est pas fait, la maladie continue son évolution.

et aboutit, en cas de survie suffisante, à l'évacuation du pus, soit au dehors, soit dans l'un des organes voisins.

L'ouverture extérieure des abcès périhépatiques est assez rare, et toujours précédée, d'après Deschamps, d'un phlegmon des parois abdominales. La fistule cutanée peut se guérir peu à peu, ou persister presque indéfiniment, ou devenir le point de départ de complications mortelles, par gangrène, par érysipèle, etc.

L'évacuation interne du pus peut se faire en bas par l'estomac, par le duodénum ou le côlon transverse. Une douleur déchirante, suivie soit d'une hématémèse et de vomissements purulents, soit d'une débâcle de pus dans les selles, signale cette terminaison; un soulagement immédiat se produit, mais le malade reste exposé à tous les dangers d'une septicémie secondaire d'origine intestinale.

Si l'ouverture se fait rarement dans le péricarde, elle est, au contraire, très fréquente du côté de l'appareil pleuro-bronchique.

Une douleur déchirante et subite à la base de la poitrine du côté droit, une dyspnée intense, les signes physiques d'une pleurésie droite suraiguë, accompagnent la rupture intra-pleurale. Le pus retiré par ponction de la plèvre, a une odeur horriblement fétide, et comme stercorale, signe presque certain de son origine abdominale.

L'ouverture directe dans les bronches est précédée des signes d'une pleurésie sèche de la base droite, puis brusquement, souvent après plusieurs jours de toux, d'angoisse, de dyspnée croissante, la vomique se produit, accompagnée ou non d'hémoptysie. Immédiatement, et à peine le liquide rejeté, la tuméfaction périhépatique s'affaisse, et des signes cavitaires ou amphoriques se montrent à la base du poumon droit.

Cette terminaison est des plus dangereuses, à cause de la fréquence des bronchopneumonies suppurées ou des gangrènes secondaires du poumon.

3° **Les pyopneumopérihépatites** se différencient des faits précédents par le mélange de gaz et de pus dans la collection périhépatique.

Déjà des faits de ce genre, succédant à la perforation d'ulcères simples de l'estomac, avaient été signalés par Barlow en 1845, par Williams la même année, par Wintrich en 1854; en France par Bouchard en 1861, par Rigal en 1874. Mais l'histoire clinique ne se complète qu'en 1877 avec le fait de Pfuhl, en 1879 avec les trois cas de Leyden; ce dernier auteur propose le nom de *pyopneumothorax sous-phrénique*, appellation essentiellement défectueuse, comme l'a très justement fait remarquer Debove, puisqu'on ne peut considérer comme thoracique une affection sous-diaphragmatique.

Le terme de *pyopneumopérihépatite*, que nous proposons, n'a contre lui que sa longueur, mais il nous paraît plus correct et donne une idée assez complète du processus.

Le groupe des pyopneumopérihépatites a pour caractéristique clinique de succéder habituellement à la perforation de l'un des segments du tube digestif: estomac, le plus souvent, ulcéré ou cancéreux; duodénum, cæcum, ou même appendice iléo-cæcal. Les gaz peuvent-ils se développer sur place, par fermentation putride du pus? Comme pour les pyopneumothorax, la chose est probable, sans être absolument démontrée.

Les lésions sont les mêmes, et ne diffèrent que par l'ampliation beaucoup plus considérable de la poche, d'où le refoulement très prononcé des organes voisins.

En clinique, on peut, sauf dans les cas suraigus, voir se succéder deux étapes symptomatiques : dans une première phase, purement abdominale, ce sont les signes habituels des périhépatites aiguës ou subaiguës; puis, à un moment donné, des phénomènes pseudo-thoraciques éclatent : ampliation énorme de toute la moitié inférieure du thorax droit, large voussure, dyspnée intense; depuis la limite supérieure du foie abaissé jusque vers le 4e ou 5e espace intercostal, on constate tout l'ensemble des phénomènes amphoro-métalliques qui caractérisent les pyopneumothorax, y compris la succussion hippocratique. En même temps, le cœur est fortement refoulé en haut et à gauche.

Les accidents sont presque constamment mortels, et le cas de Debove et A. Rémond [1] est le seul dans lequel la guérison ait pu être obtenue.

On comprend combien peut être trompeur l'ensemble des signes précédents. Pour arriver au diagnostic, il faut tenir grand compte de l'évolution des accidents, du *début abdominal* par des symptômes hépatiques, intestinaux, gastriques; de la déviation du cœur en haut et à gauche; de l'intégrité du murmure vésiculaire sous la clavicule droite, fait sur lequel a insisté particulièrement Leyden; enfin, et surtout, des variations respiratoires de la pression manométrique pendant la ponction.

4° **Les pyopérihépatites tuberculeuses** n'ont été bien décrites que depuis peu, par Lannelongue [2], qui en a établi à la fois les symptômes, les lésions et le traitement.

Elles ne constituent pas la seule forme sous laquelle la tuberculose puisse envahir la capsule hépatique, et nous savons déjà qu'il existe une forme de périhépatite tuberculeuse sèche, non suppurative, évoluant dans le sens de la sclérose capsulaire, et pouvant ainsi, d'après Brieger, devenir le point de départ d'une véritable cirrhose centripète.

La forme caséeuse et suppurée de la tuberculose périhépatique se montre soit comme première manifestation de l'infection bacillaire, soit chez des sujets déjà tuberculeux avérés, et ayant ou non d'autres foyers analogues en évolution.

Ses localisations par rapport au foie sont les mêmes que celles des pyopérihépatites vulgaires; le seul point important à signaler, c'est que, bien souvent, au contact direct du foyer périhépatique on trouve une caverne tuberculeuse superficielle du foie; c'est là un des points de départ malheureusement les plus fréquents.

Dans d'autres cas, la lésion bacillaire initiale peut être tout autre : ostéite tuberculeuse des dernières côtes droites, caséification des ganglions lymphatiques du sillon transverse, péritonite tuberculeuse sus-ombilicale.

Les symptômes ne diffèrent que par des nuances de ceux des pyopérihépatites vulgaires : même tumeur, proéminente au-dessous du rebord costal vers l'épigastre ou l'hypocondre droit; même continuité de la matité avec celle du foie; même forme assez régulière et arrondie. La fluctuation est profonde, difficile à percevoir. Le diagnostic avec les kystes hydatiques, toujours difficile, se basera sur les antécédents ou les autres signes de tuberculose du sujet, sur les caractères de la tumeur qui est mieux limitée et semble plus indépendante du foie, sur son évolution plus rapide.

Si l'abcès tuberculeux siège dans les régions supérieures de la capsule, et

(1) Debove et A. Rémond. *Soc. méd. des hôp.*, 24 octobre 1890.
(2) Lannelongue. *Acad. des sc.*, 31 mai 1887.

suit une marche ascendante, on trouvera le foie abaissé, une large dilatation thoracique inférieure, une matité continue à limite supérieure concave par en bas, un point fixe douloureux réveillé par la pression.

Les symptômes sont donc à peu près les mêmes que pour les abcès chauds périhépatiques, mais l'évolution est toujours plus lente, accompagnée de moins de douleur et de fièvre, et, de plus, ce sont presque toujours des enfants qui sont atteints. L'âge a ici une grande valeur pour le diagnostic pathogénique.

Ajoutons qu'il s'agit là d'une forme très grave, puisque sur 7 cas recueillis par Lannelongue 5 se sont terminés mortellement.

On voit, par tout ce qui précède, que les périhépatites ont une réelle importance séméiologique et clinique.

Dans les formes sèches, à évolution chronique avec poussées subaiguës, elles peuvent mettre sur la piste d'une cirrhose alcoolique à début insidieux.

L'évolution subaiguë, à foyer très circonscrit d'abord, puis s'étendant de proche en proche, peut être un des meilleurs signes des abcès du foie, à mesure que de centraux ils deviennent superficiels.

Les pyopériphépatites, tuberculeuses ou non, constituent cliniquement presque des espèces morbides autonomes, et si des gaz viennent se mélanger au pus, le diagnostic de la perforation d'un des organes creux voisins en sera souvent la conséquence.

On comprend que *le pronostic* soit intimement lié à la connaissance de la nature du processus pathogénique, et tout particulièrement grave quand il s'agit de pyopérihépatites tuberculeuses, ou succédant à des perforations du tractus digestif. Il est probable que l'analyse bactériologique du pus pourra dans l'avenir fournir de précieuses indications, et qu'il se fera une dissociation des faits analogue à ce que nous commençons à faire pour les empyèmes et les péritonites suppurées. Mais actuellement les documents font défaut. Tout au plus peut-on citer un cas récent dû à Galliard [1], de pyopérihépatite pneumococcique survenue au cours d'une péritonite purulente de même nature. Le pus était verdâtre, crémeux, épais, mélangé de grumeaux fibrineux. Ces caractères très spéciaux pourront, dans des cas analogues, permettre de présumer la nature pneumococcique de la suppuration, et même de porter un pronostic moins grave que pour les abcès à pus sanieux, fétide, et compliqués d'épanchement gazeux.

Le traitement varie nécessairement dans chacun de ces groupes de faits.

Pour les périhépatites sèches, calmer la douleur par les applications locales ou les injections de morphine, enrayer le processus inflammatoire par la révulsion et notamment par les ventouses scarifiées, pourra être suffisant.

Mais pour les pyopérihépatites, avec ou sans mélange de gaz, l'intervention chirurgicale est de rigueur. Dès que le pus est reconnu, il faut lui donner issue, et cela largement, par un véritable empyème pratiqué au point le plus saillant et le plus douloureux de la tumeur.

L'incision sera suivie d'un large lavage antiseptique, que l'on renouvellera le moins souvent possible, de peur de décoller les adhérences, et d'entraver le travail d'accolement des parois du foyer. Le pronostic, actuellement très grave, puisque la mortalité, d'après Scheurlen, est de plus de 82 pour 100, s'améliorera

[1] L. Galliard. *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 1890, p. 871.

à mesure que l'intervention chirurgicale deviendra plus précoce et plus résolument antiseptique.

Pour les pyopérihépatites tuberculeuses, Lannelongue a montré que l'incision simple ne suffisait pas. Il faut mettre à nu les parois de l'abcès, les ruginer soigneusement comme pour les autres variétés d'abcès froids, reconnaître l'état de la surface du foie. Les abcès périhépatiques supérieurs ne seront même accessibles que par la résection du bord inférieur du thorax, jusqu'à la 7e ou 6e côte. Sur 4 cas de résections thoraciques ainsi pratiquées, Lannelongue a obtenu une guérison.

CHAPITRE XV

LES PYLÉPHLÉBITES

L'inflammation de la veine porte, ou *pyléphlébite*, tiendrait une large place dans la pathologie du foie si l'on rangeait sous ce nom les cas où le processus inflammatoire porte sur les rameaux intra-hépatiques du vaisseau, c'est-à-dire les cirrhoses veineuses d'origine alcoolique. Mais ces *pyléphlébites histologiques* font partie intégrante de l'histoire des cirrhoses, et c'est là que nous devrons les étudier.

La pyléphlébite proprement dite est donc une inflammation *macroscopique*, portant sur le tronc ou les grosses branches de la veine porte, et pouvant, comme toutes les phlébites, être *adhésive* ou *suppurée*.

Depuis Bichat, qui avait constaté la présence du pus dans la veine porte, de nombreuses observations éparses avaient été publiées par Andral, par Lambron (1842), par Fauconneau-Dufresne, par Waller. Mais le premier travail d'ensemble complet est dû à Frerichs, qui distingue les pyléphlébites en adhésives et suppurées. De nombreux travaux plus récents ont donné son plein développement à ce chapitre de la pathologie hépatique [1].

L'étiologie des pyléphlébites est très variable suivant qu'il s'agit de la forme adhésive ou suppurée de la lésion.

Pour la *pyléphlébite adhésive*, interviennent toutes les causes capables de gêner assez la circulation du sang dans la veine porte pour que la coagulation fibrino-cruorique se produise. Et ces causes d'obstruction peuvent porter sur tous les segments du vaisseau : dans le foie lui-même, peut agir la cirrhose atrophique, la compression par une tumeur, par une gomme (Jastrowitz), par l'ectasie calculeuse des voies biliaires (Virchow); au-dessous du foie, dans le sinus de la veine porte, on peut trouver des lésions de périhépatite scléreuse, de péritonite sous-hépatique. Toutes ces causes de compression réalisent la ligature incomplète de la veine porte, et l'interprétation de leur mode d'action est des plus nettes.

Mais dans une série d'autres faits de pyléphlébite adhésive, l'*infection* inter-

[1] Consulter l'article de Straus, t. XXIX du *Dict. de Jaccoud*; — l'article de G.-H. Roger, in *Dict. de Dechambre*; — la thèse de Gendron, de 1883.

vient, et précédant la thrombose, c'est la phlébite qu'il faut chercher, phlébite très variable dans sa pathogénie.

L'infection peut se localiser directement sur les parois veineuses, comme dans les *pyléphlébites syphilitiques*. Schüppel, en 1870, a décrit l'induration fibreuse et presque oblitérante du tronc et des grosses branches de la veine porte; H. Beck, en 1884, a vu de même, chez un fœtus de 8 mois, le tronc porte encastré ainsi que l'artère hépatique dans un épais manchon de tissu scléreux.

Mais, le plus souvent, l'infection provient d'une lésion de voisinage. C'est ainsi que les travaux récents de F. Widal, de Vaquez [1] nous ont montré que les thromboses cancéreuses, septicémiques, tuberculeuses, étaient en réalité subordonnées à des embolies microbiennes pariétales, à des foyers de phlébite infectieuse. Il en va probablement de même pour les pyléphlébites adhésives, et c'est à ce titre qu'agissent les cachexies cancéreuse, tuberculeuse, paludéenne, les ulcères simples de l'estomac ou du duodénum, les cancers gastro-épiploïques, pancréatiques, rétro-péritonéaux.

On peut également considérer comme relevant de l'infection, mais d'une infection toute spéciale, cellulaire pourrait-on dire, ces faits, si nombreux aujourd'hui, où l'on a vu les adénomes du foie envahir les vaisseaux portes, les rétrécir ou les oblitérer par de véritables thrombus néoplasiques, au-dessous desquels le sang peut se coaguler, donnant lieu ainsi à une pyléphlébite adhésive secondaire.

Pour les *pyléphlébites suppuratives*, l'origine infectieuse est évidente, et la porte d'entrée de l'infection peut être trouvée dans chacun des départements originels de la veine porte; aussi, dans chaque cas, l'examen anatomique de tout le système porte doit-il être complet et minutieux.

Le plus souvent, la lésion infectante occupe le tractus intestinal.

Sur le gros intestin, on a pu mettre en cause des fistules anales, des déchirures du rectum (Leudet), et surtout les typhlites, les appendicites ulcéreuses ou perforantes (Gendron). De nombreux faits de pyléphlébite d'origine appendiculaire ont été cités par Berthelin [2], et Dieulafoy [3] a insisté sur le rôle vecteur de la veine porte dans la pathogénie des abcès du foie consécutifs à l'appendicite.

Il est à noter que rarement les ulcérations tuberculeuses ou dysentériques enflamment la veine porte, alors que si souvent elles y projettent des embolies spécifiques qui vont greffer dans le foie des lésions tuberculeuses ou suppuratives.

La fièvre typhoïde n'intervient également qu'à titre de cause exceptionnelle (cas de Feltz).

Plus fréquemment, on trouve comme lésion première des abcès ganglionnaires du mésentère (Cruveilhier, Gendron), ou des lésions de péritonite diffuse.

Les autres branches afférentes de la veine porte peuvent servir aussi de voies d'infection : abcès de la rate (Frerichs, Bull), périsplénite suppurée; ulcères simples de l'estomac, abcès gastriques sous-muqueux (Reuter). Ce sont là des faits exceptionnels.

Tout autrement nombreux sont les cas où c'est dans le foie lui-même que la

(1) H. VAQUEZ. *De la thrombose cachectique*. Thèse de Paris, 1890.
(2) BERTHELIN. *Complications hépatiques de l'appendicite*. Thèse de Paris, 1895.
(3) G. DIEULAFOY. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, t. II, 1899, p. 167.

veine porte est envahie par une suppuration de voisinage, quel que soit le siège de celle-ci : abcès sous-hépatiques, plus rarement abcès du foie; hydatides suppurées; et surtout angiocholites calculeuses (Leudet, Lancereaux, Quénu), ou cholécystites suppurées.

L'anatomie pathologique différencie nettement les pyléphlébites adhésives et suppurées.

Dans le premier cas, suivant que le processus est de plus ou moins ancienne date, l'état du vaisseau oblitéré est variable. C'est dans la cirrhose atrophique que la lésion atteint son maximum de développement : la veine est transformée en un cordon plein et volumineux, à parois rigides, parfois même chondroïdes ou calcifiées, dans la cavité oblitérée duquel la dissection montre des caillots stratifiés, fibrineux et adhérents dans les couches périphériques, cruoriques dans la couche centrale; l'endoveine est bourgeonnante, et peut même par sa prolifération amener la transformation fibreuse totale du tube vasculaire. C'est dans ces vieilles pyléphlébites oblitérantes que l'on peut trouver des dilatations rétrogrades des affluents de la veine porte, en particulier de la veine splénique et des plexus gastro-œsophagiens, et en même temps des lésions secondaires du foie, par sclérose intra-hépatique des gaines glissoniennes péri-portales; il se produit ainsi une véritable cirrhose veineuse péri-lobulaire (Ch. Leroux), analogue aux cirrhoses expérimentales obtenues par ligature de la veine porte (Solowieff).

Dans les simples thromboses cachectiques ou néoplasiques, le processus n'arrive pas à cette complète évolution; on ne trouve que des caillots cruoriques et mous, peu adhérents, et des lésions secondaires d'hyperémie splénique, de congestion œdémateuse ou même ecchymotique du tractus gastro-intestinal.

Dans les *pyléphlébites suppurées*, le tronc porte forme un cylindre volumineux, épais, adhérent aux parties voisines, et de coloration gris sale. Incisé, il montre des parois béantes, tomenteuses, comme ulcérées par places; le contenu du vaisseau est puriforme et grumeleux, ou franchement purulent. Il est à noter que des deux branches de la veine porte c'est beaucoup plus souvent la droite que la gauche qui est envahie par la suppuration (Gendron).

Si l'on poursuit inférieurement la dissection du vaisseau, on peut suivre en général la lésion veineuse jusqu'au foyer suppuratif dont elle émane, et, fait curieux, alors que tout le tronc porte est transformé en cordon purulent, la veine splénique peut rester totalement indemne (A. Chauffard)[1], le processus pyogène ne s'étendant que dans le sens de la progression sanguine.

Dans le foie lui-même, les rameaux portes présentent de graves altérations.

Tantôt, seuls ces rameaux portes sont enflammés, le parenchyme hépatique restant sain, et souvent ils présentent sur leur trajet des dilatations ampullaires simulant des abcès du foie, mais partout limitées par la paroi veineuse.

Tantôt, la suppuration ulcère et détruit les tuniques vasculaires, surtout quand les veines de petit calibre sont envahies, et de véritables abcès parenchymateux sont constitués, ovoïdes, anfractueux, à parois grisâtres et friables. De petits abcès nodulaires emboliques peuvent se disséminer secondairement plus ou moins loin dans le parenchyme hépatique. A noter, la très grande rareté des lésions de phlébite sus-hépatique, ou de pyémie secondaire.

(1) A. CHAUFFARD. *Bull. Soc. anat.*, 1879, p. 587.

Histologiquement, Cornil et Ranvier ont bien décrit toute la progression des lésions : infiltration embryonnaire et dissociation de l'endoveine d'abord, puis des tuniques moyenne et externe, et de la gaine conjonctive porto-biliaire ; compression des lobules voisins, et aplatissement lamellaire des cellules hépatiques ; fonte destructive, enfin, des parois veineuses, et formation d'un abcès en plein foie, mais qui communique largement avec une branche veineuse suppurée.

Suivant que, dans les grands canaux portes, il y a ou non propagation de l'inflammation aux troncs biliaires, l'ictère existe (Gendron), ou fait défaut (A. Chauffard).

Comme lésions associées, on note souvent de l'hyperémie splénique ou intestinale, de la péritonite partielle ou diffuse ([1]).

L'Histoire clinique des pyléphlébites adhésives et suppurées présente cette même dualité que nous avons déjà constatée de par l'étiologie et l'anatomie pathologique. On pourrait, en schématisant les choses, dire que la pyléphlébite adhésive réalise le syndrome de la ligature aseptique de la veine porte, tandis que la pyléphlébite suppurée représente la ligature septique et pyogène du vaisseau.

A. La pyléphlébite adhésive, ou thrombose de la veine porte, a parfois un début aigu, avec douleur vive dans l'hypocondre droit et sensibilité abdominale diffuse ; c'est l'exception ; bien plus souvent, c'est peu à peu que des symptômes nouveaux se dessinent au cours de la maladie causale.

Ces symptômes indiquent une stase plus ou moins complète dans la veine porte, ainsi que dans les plexus viscéraux qui lui donnent naissance. Ainsi peut apparaître une hématémèse subite (Smith), ou, dans la presque totalité des cas, une ascite assez spéciale par ses caractères cliniques.

L'ascite de la thrombose porte est une ascite à grand épanchement, qui apparaît ou augmente rapidement, et, à peine ponctionnée, se reproduit avec la même abondance. Ce dernier caractère est capital, et, quand on voit une ascite cirrhotique se reproduire en 24 ou 48 heures après la ponction, on doit toujours se demander si à l'induration fibreuse du foie ne s'ajoute pas un autre obstacle circulatoire encore plus infranchissable, la thrombose veineuse.

Il va sans dire que cette grande ascite pyléphlébitique s'accompagne bientôt d'un réseau veineux sous-cutané développé au maximum, et d'une hypertrophie splénique parfois énorme.

L'ascite n'est cependant pas un symptôme constant, et, ici comme dans la cirrhose atrophique non compliquée, elle peut être prévenue ou suppléée par de grandes hémorragies gastro-intestinales, hématémèses rouges ou noirâtres, entérorrhagies ou melæna. En même temps s'établit une diarrhée profuse, muco-sanguinolente ou séreuse, et résistant aux moyens thérapeutiques habituels.

L'ictère fait le plus souvent défaut ; les urines sont toujours très peu abondantes, hautes en couleur et sédimenteuses.

Si, dans des cas exceptionnels, la guérison a paru pouvoir être obtenue, il n'en est pas moins vrai que la terminaison mortelle est presque constante, soit

([1]) Les documents bactériologiques font encore défaut dans l'histoire des pyléphlébites suppurées. Il est très probable que les observations ultérieures feront reconnaître le rôle des divers microbes pyogènes, et du bacterium coli commune.

par hémorragie gastro-intestinale, soit par cachexie progressive à la suite de paracentèses multipliées.

Il serait intéressant de chercher, dans les cas de ce genre, si la mort est précédée du syndrome toxique que Schiff, Cl. Bernard, Oré, G.-H. Roger, ont observé dans les expériences de ligature de la veine porte : on sait qu'en pareil cas l'animal opéré présente très rapidement un état parétique du train postérieur, une hypothermie progressive, de la dyspnée, puis une somnolence qui précède la mort. Il est probable que la pathologie humaine peut présenter quelques-uns de ces mêmes traits, mais atténués [1], car l'obstruction par thrombose de la veine porte ne se produit pas brusquement et d'emblée totale, comme dans l'expérience du laboratoire ; c'est peu à peu qu'elle s'installe, l'auto-intoxication est lentement progressive, et trouve jusqu'à un certain point une voie d'élimination, comme une soupape de sûreté, dans l'état de congestion sécrétoire ou hémorragique de la muqueuse gastro-intestinale [2].

B. Dans la forme suppurée de la pyléphlébite, le tableau clinique est tout autre, et ce sont les signes d'une septicémie aiguë qui dominent, alors que les accidents dus à la stase porte sont relativement relégués au second plan.

Le début est souvent aigu, et l'infection veineuse s'annonce par tout le syndrome d'un grand accès fébrile : frisson intense et prolongé, hyperthermie pouvant atteindre 40° et au delà, avec tachycardie, dyspnée et sueurs profuses terminales.

La durée de l'accès est souvent longue, et sa périodicité toujours très irrégulière, mal réglée ; tantôt plusieurs accès peuvent se répéter le même jour, tantôt une série variable de jours apyrétiques peut s'intercaler, tantôt la fièvre, moins élevée dans son ascension, est plutôt rémittente qu'intermittente.

Si l'on compare la fièvre intermittente *angiocholitique* à la fièvre intermittente *pyléphlébitique*, on voit que dans cette dernière le retour des accès est moins régulier, simule moins bien les types de l'intermittente paludéenne, et les intervalles d'apyrexie sont moins prolongés (Gendron).

En même temps que ces accès fébriles on voit apparaître une sensibilité douloureuse diffuse du ventre, prédominant surtout vers l'épigastre et l'hypocondre droit ; une hypertrophie volumineuse et douloureuse du foie et de la rate ; des vomissements bilieux, de la diarrhée séreuse, sanguinolente, ou même dysentériforme. Les urines sont peu abondantes et rougeâtres.

Le réseau veineux sous-cutané abdominal n'existe, et encore assez peu prononcé, que quand il y a de l'ascite, et ce dernier symptôme est assez rare ; l'épanchement abdominal, quand il se produit, est même plutôt péritonitique qu'ascitique.

La péritonite est, en effet, une complication assez fréquente de la pyléphlébite suppurée, soit qu'elle se généralise, soit qu'elle se limite autour du tronc de la veine porte (Straus).

L'ictère, d'après Frerichs, est plus tardif, et se produit dans les trois quarts des cas, presque toujours assez léger, parfois accompagné de pétéchies.

(1) Cas de ACHARD, à la *Soc. méd. des hôp.*, 25 juillet 1895.

(2) Les expériences de J. CASTAIGNE et X. BENDER (*Arch. de méd. expérim.*, novembre 1899) ont montré que, chez le chien, la ligature brusque de la veine porte entraîne la mort, non par intoxication, mais par la spoliation sanguine causée par l'accumulation du sang dans le tronc et les réseaux d'origine de la veine porte.

La mort dans le marasme hectique est la terminaison à peu près constante de la maladie, mais elle survient dans un délai très variable, qui peut osciller entre quelques jours et plusieurs semaines, parfois même peut atteindre jusqu'à plus de deux mois, après une série de rémissions trompeuses et de retours offensifs des accidents septicémiques.

On comprend combien il sera souvent difficile de diagnostiquer la pyléphlébite suppurée, et surtout de la distinguer d'avec l'angiocholite calculeuse, d'autant que les deux localisations infectieuses peuvent se juxtaposer. L'enquête étiologique sera, pour le diagnostic différentiel, presque aussi précieuse que l'examen clinique du malade.

Quant au *traitement des pyléphlébites*, il ne peut être que palliatif, et subordonné aux prédominances symptomatiques; il devra donc, suivant les cas, s'adresser surtout à l'ascite, aux troubles sécrétoires ou hémorragiques de la muqueuse digestive, ou aux manifestations fébriles et septicémiques.

CHAPITRE XVI

ÉVOLUTION GÉNÉRALE DE LA DOCTRINE DES CIRRHOSES HÉPATIQUES

Dans le foie, comme dans nos autres viscères, il existe un certain rapport physiologique entre les proportions relatives du parenchyme glandulaire et du tissu conjonctif de soutènement. On dit qu'il y a *Cirrhose*, quand ce rapport normal est modifié *par la prolifération du stroma conjonctif suivant un certain type anatomique et physiologique.*

Cette définition implique qu'il peut y avoir hyperplasie conjonctive sans qu'il y ait cirrhose. Et, en effet, trois conditions sont nécessaires pour caractériser une cirrhose du foie.

a) Il faut que la prolifération interstitielle soit généralisée à tout l'organe; une réaction conjonctive locale, autour d'un kyste, d'un calcul, d'une tumeur ou d'un corps étranger, ne constitue pas une cirrhose. Celle-ci est une maladie *totius hepatis*, prédominante parfois en telle ou telle région de l'organe, mais toujours diffuse.

b) Le tissu conjonctif proliféré doit être arrivé à *l'état adulte*; le stade embryonnaire et diapédétique est dépassé, et l'on trouve un tissu connectif fibroïde ou franchement fibreux, très riche en fibres élastiques, et parfois rétractile comme un véritable tissu de cicatrice.

c) Dans toute cirrhose, l'élément glandulaire ou épithélial finit toujours par subir une atteinte plus ou moins tardive, et profonde, et sa participation au processus constitue l'un des principaux facteurs de gravité de la lésion, soit que la cellule noble subisse une régression qui la ramène à un état indifférent et non spécialisé, soit qu'elle participe directement à la néo-formation conjonctive, ou qu'elle s'atrophie mécaniquement, ou qu'elle succombe à une série de dégénérescences variées.

Suivant les proportions relatives de ces divers processus, suivant leur mode

d'évolution, on décrit isolément plusieurs types de cirrhoses hépatiques, basés à la fois sur l'étiologie, sur l'histologie pathologique, sur la pathologie expérimentale et la clinique.

Mais on ne peut aborder cette étude des cirrhoses du foie sans voir comment s'est peu à peu formée et transformée la doctrine moderne. Elle a déjà derrière elle un long passé de recherches et de progrès successifs.

Et cependant l'histoire des cirrhoses du foie est toute moderne, puisqu'elle ne commence guère qu'avec le siècle.

La médecine grecque et romaine avait cependant déjà reconnu l'action nocive pour le foie des boissons alcooliques prises en excès, et de nombreux textes nous ont apporté la preuve de cette croyance traditionnelle [1].

Les médecins de la Renaissance avaient conservé l'écho de ces notions, et Fernel (1579), parlant de l'action du vin pris en excès sur le foie, se sert même de l'expression « *in scirrhum deduxit* », désignant ainsi un état spécial du foie des buveurs.

Vésale constate l'atrophie fréquente du foie alcoolique (A. Françon), et Morgagni, dans sa 38e lettre (*De l'hydropisie*), décrit même l'état granuleux de l'organe et l'obstruction par compression des petits vaisseaux intra-hépatiques.

Mais ce n'étaient que des indications bien sommaires, éparses et inutilisées.

Baillie (1805) signale l'hydropisie qui accompagne parfois l'induration hépatique. Bichat, dans son enseignement oral, décrit assez bien la lésion, mais sans en indiquer les causes ni les symptômes.

Le premier grand progrès est réalisé en 1819 par Laënnec [2], mais d'une façon tout incidente, et à propos d'un malade atteint, dit-il, « de pleurésie hémorragique du côté gauche, avec ascite, et maladie organique du foie ».

Le foie, « réduit au tiers de son volume ordinaire, se trouvait, pour ainsi dire, caché dans la région qu'il occupe; sa surface externe, légèrement mamelonnée et ridée, offrait une teinte grise jaunâtre; incisé, il paraissait entièrement composé d'une multitude de petits grains de forme ronde ou ovoïde, dont la grosseur variait depuis celle d'un grain de millet jusqu'à celle d'un grain de chènevis. Ces grains, faciles à séparer les uns des autres, ne laissaient entre eux presque aucun intervalle dans lequel on pût distinguer encore quelque reste du tissu propre du foie; leur couleur était fauve ou d'un jaune roux, tirant par endroits sur le verdâtre; leur tissu assez humide, opaque, était flasque au toucher plutôt que mou, et, en pressant les grains entre les doigts, on n'en écrasait qu'une petite partie : le reste offrait au tact la sensation d'un morceau de cuir mou ».

Et, en note, Laënnec ajoute : « Cette espèce de production est encore de celles que l'on confond sous le nom de *squirrhe*. Je crois devoir la désigner sous le nom de *cirrhose*, à cause de sa couleur. Son développement dans le foie est une des causes les plus communes de l'ascite; et a cela de particulier qu'à mesure que les cirrhoses se développent, le tissu du foie est absorbé;

(1) Voir, pour la bibliographie ancienne, l'article *Foie* de Rendu du *Diction. encyclop. des sc. méd.*; — la thèse de A. Françon. *Étude sur les hépatites chroniques alcooliques et leur curabilité*, Lyon, 1888.

(2) Laennec. Traité de l'ausc. médiate. *Édit. de la Fac.*, p. 595 et 596.

qu'il finit souvent, comme chez ce sujet, par disparaître entièrement ; et que, dans tous les cas, un foie qui contient des cirrhoses perd de son volume au lieu de s'accroître d'autant. Cette espèce de production se développe aussi dans d'autres organes, et finit par se ramollir comme toutes les productions *morbifiques.* »

Tel est ce texte célèbre, et il nous montre bien que si Laënnec connaissait la lésion hépatique (au moins dans une de ses formes, la cirrhose à petites granulations), s'il en avait reconnu deux conséquences, l'atrophie du foie et l'ascite, il ignorait tout de la cause, et se faisait du processus une idée tout à fait fausse, puisqu'il prenait les « cirrhoses » pour des productions néoplasiques et hétéromorphes.

Et cependant le nom de Laënnec s'est attaché à la maladie hépatique des buveurs, si bien que « cirrhose de Laënnec » est devenu synonyme de « cirrhose atrophique des buveurs ». C'est qu'il avait donné un nom à la lésion, et que ce nom, tout mal choisi qu'il fût, a survécu.

Peu d'années après, en 1827, paraissait dans le grand ouvrage de R. Bright [1] une série de documents bien autrement complets et importants, quoiqu'ils semblent avoir passé presque inaperçus ; à peine cite-t-on le nom de Bright, et cependant, dans l'historique des cirrhoses du foie, il mérite mieux que cette longue indifférence.

R. Bright prend pour idée directrice l'étude des lésions d'organes dans l'hydropisie, et par une première série d'observations il décrit et fixe les principaux types de néphrites albumineuses.

Puis viennent sept observations d'affections du foie, dont cinq sont des exemples incontestables de cirrhose. Trois de ces cirrhotiques étaient de grands alcooliques, et Bright le signale formellement.

Parmi les symptômes cliniques, il note l'ascite abondante, le teint terreux, l'état spécial des urines, qui étaient rares et hautes en couleur, un peu albumineuses dans un cas, l'entérorragie et l'ictère dans un autre cas.

Les lésions cadavériques du foie sont décrites très complètement, ainsi que la périhépatite, l'hypertrophie de la rate et la périsplénite. Dans deux cas, existait de la péritonite fibreuse chronique diffuse, et une autre fois de la péritonite fibrineuse. Bright décrit même une lésion, retrouvée et décrite de nouveau récemment, c'est l'épaississement et la rétraction de l'intestin. « L'intestin incisé, dit-il, montre des parois épaissies, en quelques points d'un sixième de pouce ; la muqueuse n'est pas ulcérée, mais les valvules conniventes sont très rapprochées ; le tout semble contracté dans la longueur, comme tassé, et fixé dans cet état par l'épaississement de la membrane péritonéale. Le mésentère est presque effacé. »

Dans deux autres cas, même aspect de l'intestin, et « apparence œdémateuse des valvules conniventes qui forment comme de longues et étroites vessies pleines d'eau, couchées en travers dans l'intestin ».

Les deux autres cas semblent des faits d'hépatite nodulaire graisseuse, et de cirrhose hypertrophique graisseuse chez un enfant de 15 ans.

Il est difficile, conclut Bright, de préciser la nature de ces processus, mais tous « produisent une obstruction très générale dans la circulation à travers

[1] R. Bright. *Reports of medical cases.* London, 1827, p. 89 et suivantes.

les branches de la veine porte, et deviennent ainsi la cause immédiate de l'ascite, indépendamment des conditions morbides qui peuvent résulter pour le sang de ce fait qu'il n'a pas abandonné dans le foie les substances qui doivent être éliminées par la dépuration biliaire ».

Enfin, de très belles planches coloriées reproduisent, pour la première fois, une cirrhose atrophique à larges travées fibreuses, une autre à petites granulations, une cirrhose hypertrophique graisseuse, et un gros foie gras (sans ascite).

Tel est l'apport de R. Bright dans l'étude des cirrhoses hépatiques, et l'on ne peut nier qu'il ne soit considérable, déjà riche de faits, et de notions étiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques. Il s'en est tenu là, malheureusement, et n'a pas consacré à la pathologie hépatique une suite de méthodiques et sagaces recherches comme celles qui ont immortalisé son nom en pathologie rénale.

Avec les travaux de Kiernan (1833), un grand progrès est réalisé par la description topographique des espaces porto-biliaires et des lobules hépatiques.

Hallmann, en 1839, montre que les foies cirrhotiques, du fait de l'hyperplasie conjonctive, donnent à la coction une quantité de gélatine très au-dessus de la normale.

Avec Oppolzer (1844) apparaît une nouvelle notion : l'imperméabilité partielle des ramuscules portes peut relever soit de la phlébite portale, soit de l'ectasie biliaire. Il y a là comme le germe de notre dichotomie actuelle des cirrhoses en veineuses et biliaires.

En 1846 et 1849, Requin publie, le premier, deux cas de cirrhose avec gros foie, et dès lors on se demande si, comme l'avait déjà soupçonné Cruveilhier, il n'existe pas deux variétés distinctes de cirrhose, l'une avec atrophie, l'autre avec hypertrophie de l'organe. Dans la thèse d'agrégation de Gubler (1853) la question est également posée, et la rétractilité du tissu cirrhotique longuement étudiée.

En 1857, Todd est plus affirmatif et, pour lui, les gros foies cirrhotiques correspondent non pas seulement à une phase initiale et transitoire de la lésion, mais parfois aussi à un processus distinct, ayant ses symptômes propres et son évolution.

Dès lors, une nouvelle période s'ouvre dans l'histoire des cirrhoses hépatiques, et la cirrhose hypertrophique conquiert peu à peu son autonomie, avec le mémoire d'Olivier (de Rouen) en 1871 ; avec les travaux de Hayem (1874) et de Cornil, la même année, qui décrivent les lésions des canalicules biliaires, et la forme spéciale de la néoplasie conjonctive ; avec la thèse de Hanot [1] (1876), qui fait époque, et classe définitivement, comme étant une forme à part, « la sclérose hypertrophique du foie avec ictère chronique ». Dans certains cas, ajoute Hanot, « la sclérose a paru être subordonnée aux altérations des canalicules biliaires, soit primitives, soit consécutives à la lithiase biliaire, etc. Si ce fait était définitivement établi, il conviendrait de placer, en face de la cirrhose atrophique qui se développe autour des radicules de la veine porte, une cirrhose hypertrophique avec ictère ayant ses points de départ autour des canalicules biliaires. »

Cette dichotomie trouvait, la même année, un puissant appui dans les

[1] V. Hanot. *Étude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie (cirrhose hypertrophique avec ictère chronique)*. Thèse de Paris, 1876.

recherches expérimentales et anatomo-pathologiques de Charcot et Gombault. Mais ici nous entrons dans la phase toute contemporaine, et nous voyons intervenir un nouveau procédé de recherches, l'*expérimentation*. Voyons quels en ont été les résultats.

La pathologie expérimentale des cirrhoses a pour base l'origine canaliculaire des lésions, et peut ainsi procéder suivant deux modes opératoires.

A. On peut s'attaquer aux *vaisseaux sanguins* directement, par ligatures, ou injections irritantes dans la veine porte, comme dans les expériences assez grossières de Solowief en 1872; récemment Bouchard, en injectant directement dans les branches de la veine porte un peu de naphtol en suspension dans l'eau, a obtenu la production d'obstructions vasculaires, avec périphlébite portale, et sclérose périlobulaire. On peut, au contraire, agir sur eux par voie indirecte, au moyen de l'ingestion répétée de substances toxiques et surtout d'alcool; nous verrons quels résultats ont ainsi obtenus Strauss et Blocq (1887), Sabourin, Laffitte. Disons, dès maintenant, que l'on ne peut reproduire ainsi que l'ébauche de la cirrhose atrophique; le processus expérimentalement provoqué est toujours de date trop récente pour aboutir à la lésion adulte et pleinement constituée, telle qu'on l'observe en clinique humaine.

Quant à la ligature de l'artère hépatique ou de l'une de ses branches, elle provoque non pas une réaction scléreuse, mais la nécrobiose rapide des cellules hépatiques (Cohnheim et Litten).

B. L'expérimentation sur les *voies biliaires* a donné des résultats plus précis.

Dès 1866, Leyden pratiquait chez le chien la ligature du cholédoque, et observait à la suite la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques.

H. Mayer, en 1872, opère sur le chat, et constate, après une survie maximum de 12 jours, la dilatation des gros canaux biliaires, l'injection par la bile des capillaires biliaires intra-lobulaires, l'hyperplasie du tissu conjonctif intra- et extra-lobulaire.

Wickham Legg (1875) obtient des résultats analogues, montre que la cirrhose « augmente progressivement, détruisant les autres tissus du foie aussi longtemps que la vie de l'animal se prolonge ».

Charcot et Gombault [1] s'adressent au cobaye, et pratiquent une série d'examens histologiques échelonnés jusqu'au 25e jour après la ligature du cholédoque.

Les animaux opérés maigrissent, perdent l'appétit et meurent sans avoir présenté de coloration ictérique des téguments ni des urines.

Les lésions histologiques portent à la fois sur les canaux et espaces portes, les vaisseaux biliaires qui y sont contenus, et les lobules hépatiques adjacents.

Les gros canaux biliaires sont dilatés, et leurs parois sont infiltrées de leucocytes. Le tissu conjonctif qui les engaine dans les canaux portes est également riche en cellules embryonnaires.

Les espaces et fissures interlobulaires sont élargis par néoformation de tissu conjonctif; ils présentent, de plus, un riche réseau de néocanalicules biliaires, sinueux et anastomosés, qui rayonnent autour des canaux portobiliaires, se dilatent d'abord, puis s'insinuent dans les fentes et pénètrent jusque dans l'intérieur du lobule.

[1] Charcot et Gombault. Note sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque. *Arch. de phys.*, 1876, p. 272.

Cette *cirrhose biliaire expérimentale* échancre ainsi les lobules hépatiques, par une série de prolongements dont on a comparé la forme à celle de têtes de serpent, et en amène peu à peu l'atrophie. En même temps, les cellules hépatiques subissent une destruction progressive, ou se transforment sur place en tissu fibreux.

De plus, on trouve des lésions d'angiocholite et de péri-angiocholite, avec petits abcès biliaires, dus probablement, ajoutent Charcot et Gombault, à la présence de nombreux vibrions dans la bile altérée au-dessus de la ligature.

L'ensemble de ces lésions est très comparable à celles que l'on observe au cours de l'obstruction calculeuse du cholédoque ou de la cirrhose hypertrophique avec ictère.

Comparant ces lésions de la cirrhose biliaire avec celles de la cirrhose atrophique, Charcot et Gombault ([1]) arrivent à résumer leur opposition dans les termes suivants, qui sont devenus classiques : *La cirrhose atrophique est une hépatite interstitielle d'origine veineuse par phlébite des veines portes inter-lobulaires et prélobulaires; elle est à la fois annulaire, multilobulaire et extra-lobulaire. La cirrhose hypertrophique biliaire est insulaire, péri-lobulaire et intra-lobulaire.* Nous verrons qu'avec quelques adjonctions de détail cette double formule est restée vraie dans son ensemble.

A la description de Charcot et Gombault, Chambard ([2]) ajoute un détail intéressant : c'est qu'après la ligature du cholédoque il existe, dans la zone moyenne des lobules, des foyers triangulaires où les cellules hépatiques sont claires et comme vitreuses, sans noyau colorable et présentant tous les caractères de la nécrose dite de coagulation.

Telle était, vers 1877, la systématisation admise pour les cirrhoses du foie. Elle contenait une grande part de vérité, mais le cadre était trop étroit, et une série d'autres formes de sclérose hépatique ont conquis depuis leur droit à l'existence.

C'est ainsi que Hutinel, et presque simultanément Sabourin, observaient en 1881 la cirrhose hypertrophique graisseuse des tuberculeux alcooliques; que Kelsch et Kiener étudiaient l'hépatite et la cirrhose paludéenne; que Hanot et Chauffard, en 1883, étudiaient la cirrhose hypertrophique pigmentaire du diabète sucré; que Hanot et Lauth, tout récemment, faisaient de même pour la cirrhose tuberculeuse du foie.

D'autre part, les types cliniques des grandes formes de cirrhose ne sont pas tellement immuables qu'ils ne puissent, dans une certaine mesure, se combiner, et Dieulafoy ([3]) créait pour ces cas intermédiaires la dénomination de *cirrhoses mixtes*.

Dans ces dernières années, sous l'influence de l'extension chaque jour plus grande prise en pathologie expérimentale par les doctrines de la chimiotaxie, de la phagocytose, et des actions toxiniques, notre conception générale des cirrhoses s'est transformée. J'ai montré que, là où nous n'étions habitués à considérer que des lésions et des états pathologiques, il fallait voir un *processus de défense organique*, une *manière de résister* du foie, « un indice qui trahit la

([1]) Charcot et Gombault. Contribution à l'étude anatomique des différentes formes de la cirrhose du foie. *Arch. de phys*, 1876, p. 453.

([2]) Chambard. *Arch. de phys.*, 1877, p. 718.

([3]) Dieulafoy. *Manuel de path. int.*, t. II, p. 189; et E. Guiter. *Des cirrhoses mixtes.* Thèse de Paris, 1881.

médiocre intensité d'action de l'agent irritant, en même temps que la défense de l'organe devant l'agression; si bien que la cirrhose semble, jusqu'à un certain point, une réaction protectrice, au moins à son début, une sauvegarde de l'intégrité cellulaire du foie. Mais cette lésion scléreuse devient à son tour perturbatrice et pathogène, tient sous sa dépendance une série de symptômes, constitue enfin une maladie hépatique autonome, ayant son évolution, ses complications, sa gravité personnelle[1] ».

De nombreux exemples, empruntés à la pathologie humaine ou expérimentale, permettent de dire que la réaction dégénérative ou scléreuse du foie « est toujours affaire de nocivité, de doses et de durée, du type *fort* ou *faible* de l'agression organique subie[2] ». Le même poison peut ainsi, suivant son déterminisme d'action, provoquer toute une gamme de réactions très variées.

La chimiotaxie, positive ou négative, est la première expression de ce complexus réactionnel.

C'est par *hyperleucocytose locale* que se fait l'afflux diapédétique des leucocytes qui vont, de connivence avec les cellules hépatiques, jouer le rôle de phagocytes, intervenir dans la lutte contre les microbes, toxines ou poisons (A. Chauffard). Ceux-ci sont apportés par des canaux vecteurs, biliaires ou sanguins, et ainsi s'explique la systématisation péricanaliculaire des cirrhoses au début.

D'après Achard et Lœper[3], dans ces réactions scléreuses des organes, il existe toujours une réaction mononucléaire locale très abondante, à laquelle s'ajoute la prolifération des éléments conjonctifs et souvent des mastzellen.

Nous comprenons donc maintenant quelle est la signification de ces infiltrations embryonnaires, de ces traînées ou nappes diapédétiques, toujours signalées au début ou au cours des cirrhoses, et qui ne sont que *la figuration histologique d'une chimiotaxie positive*, d'une barrière protectrice opposée à l'action nocive du poison pathogène.

Ainsi s'est complété peu à peu ce chapitre si vaste de la pathologie hépatique, et chaque nouveau progrès nous a amené à une compréhension plus large des lésions, et surtout de la pathogénie.

CHAPITRE XVII

ÉTIOLOGIE ET CLASSIFICATION GÉNÉRALE DES CIRRHOSES

L'étiologie des cirrhoses hépatiques n'échappe pas à la grande loi qui commande le développement de toutes les cirrhoses viscérales, et d'après laquelle toute cirrhose est nécessairement un *processus secondaire*. Qui dit sclérose dit lésion consécutive et subordonnée à une irritation préalable, mode réactionnel

[1] A. Chauffard. Formes cliniques des cirrhoses du foie. *Rapport au congrès de Moscou*, août 1897.
[2] A. Chauffard. *Traité de path. génér. de* Ch. Bouchard, t. V, octobre 1900.
[3] Ch. Achard et M. Lœper. *Bull. Soc. de biol.*, 1901, p. 219.

suivant lequel le tissu conjonetif répond à une ineitation morbide queleonque, pourvu que celle-ci soit suffisamment intense et prolongée.

Cette irritation pathogène du stroma eonjonetif du foie, nous en eonnaissons déjà en partie les voies d'apport, au moins les deux prineipales, *la voie vasculaire sanguine* et *la voie biliaire*. Il en reste une troisième, extrinsèque eelle-là, indireete et détournée, *la voie capsulaire*, par laquelle l'agent irritant pourra de proche en proehe envahir le foie, par contiguïté, ou par l'intermédiaire peut-être des réseaux lymphatiques.

Ces données fondamentales, dues au eoncours de l'anatomo-physiologie et de la pathologie expérimentale, nous donnent déjà les éléments d'une première classification des eirrhoses du foie. Mais elles ne tiennent nul compte d'un autre élément d'importance aussi majeure, l'*élément étiologique*. Or une eirrhose du foie n'est nettement définie que quand on en eonnaît trois termes : l'agent pathogène initial, la voie d'apport de eet agent et, par suite, la topographie des lésions eonjonctives réaetionnelles qu'il provoque, enfin le mode d'évolution de ces lésions.

Connaître, dans chaque eas particulier, ees trois termes, serait un idéal dont nous sommes encore bien éloignés. Nos notions se sont eependant singulièrement élargies grâce à l'effort de ees dernières années, et nous pouvons essayer de eoneilier dans une même classification l'élément eausal et l'élément anatomique. Ce ne sera là qu'un cadre provisoire, et tout relatif à l'état actuel de nos eonnaissanees; il aura du moins l'avantage de nous faire voir dans leur aspect général, et dans leurs rapports réeiproques, l'ensemble des faits que nous aurons à étudier dans les ehapitres suivants.

Voici le tableau dans lequel peut se résumer eette elassification à la fois anatomique et étiologique.

CIRRHOSES.

1° VASCULAIRES.

- *a.* toxiques
  - 1° par poisons ingérés.
  - 2° par poisons autochtones.
- *b.* infectieuses
  - 1° par microbisme direct.
  - 2° par toxi-infection
    - locale.
    - extra-hépatique.
- *c.* dystrophiques
  - 1° par artério-sclérose.
  - 2° par stase sus-hépatique.

2° BILIAIRES.

- *a.* par rétention biliaire.
- *b.* par angiocholite radiculaire.

3° CAPSULAIRES.

- *a.* par périhépatite chronique localisée.
- *b.* par péritonite chronique généralisée.

1° Le premier groupe des **cirrhoses vasculaires sanguines** comprend les *cirrhoses toxiques*. Qui eût, il y a quelques années, prononcé ee mot de eirrhose toxique du foie, n'aurait eertainement suggéré à l'esprit d'un médeein qu'une idée bien simple : celle d'une eirrhose due à l'abus de l'aleool. Aujourd'hui, le mot d'*intoxication* est devenu bien autrement eompréhensif; nous connaissons mieux les poisons venus du dehors, et, dans l'organisme même, la production de toxines nous apparaît eomme un proeessus incessant, inhérent au fonetionnement même de la vie normale. Étant donné de plus le rôle majeur que joue le foie dans les intoxieations, et partieulièrement dans celles d'origine

digestive, on ne s'étonnera plus de la complexité des intoxications cirrhogènes qui peuvent retentir sur le foie.

Au premier rang des poisons ingérés producteurs de cirrhose, il faut placer les boissons alcooliques prises en excès. Cette notion traditionnelle a été confirmée par l'expérimentation. En 1860, Perrin, Lallemand et Duroy, calculant les proportions d'alcool ingéré retenues par les différents viscères, montraient que le sang en retenait une partie, le cerveau deux et le foie quatre. Si l'introduction de l'alcool se faisait non plus par la voie digestive, mais par la voie intra-veineuse, on en retrouvait, pour les mêmes proportions dans le sang et le cerveau, deux parties seulement dans le foie.

La clinique confirme ces données expérimentales, en montrant que chez les individus qui s'alcoolisent par la voie respiratoire, comme quelques ouvriers exposés aux vapeurs alcooliques des caves ou des distilleries, les cirrhoses sont relativement bien moins fréquentes que chez les buveurs.

Mais l'alcool ingéré n'est pas un composé chimique constant et univoque: bien loin de là. Comme il y a plusieurs alcools, il y a plusieurs modalités possibles de l'alcoolisme. Dujardin-Beaumetz et Audigé ont établi cette loi expérimentale : que la toxicité des alcools est directement proportionnelle aux poids moléculaires et aux points d'ébullition de ces alcools; ainsi, les différents alcools qui entrent dans la composition des eaux-de-vie du commerce ont un pouvoir toxique sérié, minimum pour l'alcool éthylique, et maximum pour l'alcool amylique.

A ces alcools multiples souvent mélangés, s'ajoutent des produits accessoires, tous toxiques, et dus, pour la plupart, à des distillations insuffisantes. Tels sont les aldéhydes, les éthers, les acétates d'éthyle, d'amyle, le furfurol, récemment étudié dans ses effets par Lépine, Magnan et Laborde.

Les expériences de ces derniers auteurs ont mis en lumière l'extrême toxicité des *bouquets*, des huiles de vin, françaises et surtout allemandes, qu'on ajoute aux alcools du commerce pour les aromatiser, et des essences artificielles que l'on incorpore dans certaines liqueurs aromatiques.

D'autres éléments sclérogènes existent encore dans les boissons alcooliques, Tels sont le plâtrage et l'acidité excessive des vins (Lancereaux), les matières colorantes ajoutées, le vinage au moyen d'alcool de grains.

L'unité de l'intoxication causale est donc plus apparente que réelle, et là se trouve peut-être l'explication de la multiplicité des types anatomiques que nous verrons appartenir à la cirrhose alcoolique; il est probable qu'il s'agit là de réactions différentes à des agents irritants différents.

Ce rôle cirrhogène des boissons alcooliques, nous le verrons nettement affirmé par la clinique; dès maintenant nous pouvons en donner les preuves expérimentales.

Straus et Blocq [1] ont injecté à des lapins, par voie stomacale, une dose moyenne de 10 grammes d'alcool absolu par jour. La plupart des animaux meurent dans les premiers mois, quelques-uns plus tardivement, et l'un d'entre eux n'a été tué qu'au bout d'un an.

Le foie de ces lapins alcoolisés est ferme, la structure lobulaire en est plus accusée que normalement. Vers les 3e ou 4e mois, les lésions histologiques

(1) Straus et Blocq. *Arch. de physiol.*, t. I, 1887, p. 409.

deviennent appréciables, sous forme d'infiltration embryonnaire des espaces portes. Vers le 7e mois, certains lobules sont complètement encerclés par ce tissu riche en cellules rondes, mais qui n'arrive pas à l'état scléreux. Le maximum des lésions atteint les canaux portes de moyen et de petit calibre, sans prédominance spéciale autour des veines portes. Les veines sus-hépatiques restent saines. Quant aux cellules hépatiques, elles ne sont lésées qu'aux confins des espaces portes, soit par compression et atrophie, soit par le fait de l'immigration leucocytique.

Toutes les recherches sur le foie alcoolique expérimental n'ont pas donné des résultats concordants. Déjà, en 1879, Sabourin (1) avait alcoolisé des cobayes en leur faisant boire des solutions alcooliques titrées et de plus en plus concentrées, et ce qu'il avait obtenu (après une survie maximum de 4 à 6 semaines), c'est de la stéatose centro-lobulaire, avec phlébite capillaire autour des veines sus-hépatiques.

Récemment, une nouvelle série d'expériences portant sur 20 lapins a été publiée par A. Laffitte (2). Les doses employées variaient par jour : pour le vin entre 40 et 300 grammes; pour l'alcool à 95 degrés entre 2 et 15 grammes, pour la liqueur d'absinthe entre 15 et 40 grammes.

Le liquide alcoolique était mélangé à du son que l'on donnait aux animaux le matin à jeun, et le mélange était bien accepté au bout de quelques jours. La durée de l'expérience a pu varier entre 15 mois et quelques semaines, et beaucoup de lapins ont survécu entre 8 et 10 mois.

Or, d'après ces expériences de A. Laffitte, l'intoxication chronique des animaux par les boissons alcooliques (vin, alcool, absinthe) ne produit pas sur le foie des lésions comparables à celles de la cirrhose dite alcoolique.

Le foie alcoolique expérimental est légèrement augmenté de volume, plus ou moins congestionné, mais sa surface est lisse, non granuleuse, et le parenchyme n'est pas induré.

La lésion histologique provoquée est essentiellement cellulaire, sans association de phlébite ni d'artérite.

La cellule hépatique perd d'abord ses angles et s'allonge, tandis que les capillaires s'élargissent, mais les contours cellulaires restent visibles, et le noyau se colore bien.

Dans une deuxième période, les cellules deviennent cylindriques ou fusiformes, leurs limites respectives ont disparu, et leur individualité n'est plus reconnaissable que par la persistance du noyau plus ou moins atrophié.

Un peu plus tard, les cellules disparaissent presque complètement, et ne sont plus représentées que par de minces filaments protoplasmiques, mal colorés et disposés en réseaux; les noyaux ont disparu; les capillaires radiés sont énormément dilatés.

Quant à la trame conjonctivo-vasculaire, elle reste le plus souvent inaltérée; si, dans quelques cas exceptionnels, elle présente quelques noyaux embryonnaires de plus qu'à l'état normal, c'est à la coexistence de lésions profondes de la muqueuse gastrique qu'il faut rapporter cette légère réaction interstitielle.

Si Straus et Blocq ont obtenu les résultats tout différents que nous avons

(1) C. Sabourin. *La glande biliaire de l'homme*, 1888, p. 100.

(2) A. Laffitte. *L'intoxication alcoolique expérimentale et la cirrhose de Laënnec.* Thèse de Paris, 1892.

exposés, c'est, dit A. Laffitte, parce qu'ils opéraient par tubage, et que le contact de la sonde flexible en gomme suffit à provoquer des lésions congestives et ulcéreuses de la muqueuse gastrique, qui retentissent sur le foie par voie sanguine ou lymphatique, et faussent l'interprétation des lésions observées.

En réalité, d'après les expériences plus récentes de de Rechter, l'alcool peut, suivant les conditions dans lesquelles il intervient, provoquer des réactions toutes différentes : la stéatose hépatique ne se produirait que si l'alcool est donné à hautes doses, et pendant un temps relativement court : la cirrhose serait le fait des petites intoxications longtemps continuées, et aurait été obtenue, typique et sans lésions dégénératives, sur quatre lapins et un chien. Ces données expérimentales concordent bien avec les constatations de la clinique, et nous expliquent l'état si différent du foie chez l'ivrogne qui meurt de delirium tremens, et chez l'alcoolique invétéré, buveur de vin depuis de longues années.

Après l'alcool, il faut citer *le plomb* comme agent provocateur de cirrhose. La rétraction vasculaire du foie chez certains saturnins peut, d'après Potain (¹), devenir permanente, aboutir à une véritable atrophie cirrhotique, avec ou sans ascite, mais souvent curable. Expérimentalement, A. Laffitte a pu, chez quatre lapins, reproduire cette cirrhose saturnine du foie.

Chez les fondeurs en cuivre, Lancereaux (²) a observé une cirrhose anthracosique d'aspect pigmenté tout spécial ; les poussières charbonneuses dégluties et transportées jusque dans le foie y provoquent une hépatite interstitielle, comparable aux scléroses pulmonaires des pneumoconioses.

Il est certain que d'autres agents toxiques ingérés peuvent provoquer des réactions hépatiques interstitielles, tel le naphtol (Bouchard), peut-être le mercure, le sulfate acide de potasse (Lancereaux), etc.... D'une manière générale, tout toxique agissant pendant longtemps, et à petites doses, peut devenir sclérogène.

Au second groupe des cirrhoses toxiques appartiennent les cirrhoses, bien moins connues, dues à l'action de *poisons autochtones*. On sait, et les travaux de Bouchard nous en ont donné maintes preuves, combien souvent les déviations prolongées de la nutrition, les dyscrasies acides en particulier, aboutissent à une période *viscérale* de l'adultération chronique des humeurs et des plasmas. Peut-il en résulter une cirrhose du foie, existe-t-il surtout une cirrhose hépatique goutteuse, comparable à la néphrite goutteuse ? Rendu (³) est disposé à l'admettre, et, de fait, Hanot signale dans sa thèse deux cas de cirrhose hypertrophique chez des goutteux avérés, porteurs de tophus. D'autre part, Ebstein (⁴), après ligature des uretères du coq, ou destruction rénale progressive par injections sous-cutanées répétées de petites doses de chromate neutre de potassium, provoque l'imprégnation uratique de tous les tissus, et en particulier des foyers de nécrose autour d'infarctus uratiques disséminés dans le foie. L'existence de cirrhoses goutteuses du foie, si elle n'est pas démontrée, est donc assez vraisemblable.

De même, au cours du diabète, nous trouverons une cirrhose toute spéciale, bi-veineuse, avec surcharge pigmentaire et mélanodermie (Hanot et Chauffard),

(¹) POTAIN. De l'atrophie du foie dans l'intox. saturn. *Sem. méd.*, 1888, p. 230.
(²) LANCEREAUX. *Union méd.*, 1886.
(³) RENDU. Art. Goutte du *Dict. encycl. des sc. méd.*
(⁴) EBSTEIN. *La goutte*, trad. franç., Paris, 1887.

ou, dans d'autres cas, des cirrhoses sus-hépatiques ou porto-biliaires, sans pigmentation du foie ni des téguments.

Au cours des états dyspeptiques, divers produits dus à des fermentations intestinales déviées peuvent, d'après Hanot, et d'après les expériences de Boix(¹), produire une cirrhose spéciale; ainsi agissent les acides gras, et en particulier les acides butyrique, lactique, valérianique; l'acide acétique serait un poison à la fois sclérogène et stéatosant.

Existe-t-il des cirrhoses dues à l'action directe de déchets toxiques, de ptomaïnes ou leucomaïnes? Quelques faits permettent de le penser.

Ebstein a vu, dans un cas de cirrhose hypertrophique, le tissu conjonctif du foie semé de cristaux de guanine, d'hypoxanthine, et autres matières extractives.

Récemment, Segers(²) a signalé des faits bien curieux d'intoxication chronique par les moules, chez les habitants de la Terre-de-feu. Les Fuégiens, paraît-il, se nourrissent presque exclusivement de moules, et arrivent à en ingérer jusqu'à 5 et 10 kilogrammes par jour; or, chez un grand nombre d'entre eux, se développerait une cirrhose du foie, avec hypertrophie d'abord et ictère, puis avec atrophie hépatique et hémorragies terminales multiples. Il s'agirait alors d'intoxication par les poisons fabriqués surtout dans le foie de la moule (mytilotoxine de Brieger), poisons qui seraient expérimentalement très toxiques pour le chien, le lapin, la poule.

Les cirrhoses *infectieuses* peuvent relever de l'action directe, *in situ*, du microbe, ou de l'action de toxines microbiennes, élaborées dans le foie lui-même ou en dehors du parenchyme hépatique.

Au premier groupe de faits, appartiennent probablement les cirrhoses nodulaires de l'impaludisme, peut-être les cirrhoses scléro-gommeuses de la syphilis héréditaire ou acquise, ainsi que les cirrhoses tuberculeuses.

Les cirrhoses *par toxi-infection* présentent, dans leur pathogénie, la plus grande analogie avec les néphrites de la maladie pyocyanique de Charrin. La lésion reconnaît dans le foie un mécanisme semblable à celui qui l'engendre au niveau des artères et du myocarde, par exemple, où la fièvre typhoïde, ce type de maladie infectieuse toxigène, dissémine si souvent des altérations dégénératives multiples. Expérimentalement, des faits nombreux et concordants montrent avec évidence le rôle cirrhogène des toxines microbiennes; la pyocyanine (Charrin, Krawkow), et, dans les expériences de Claude(³) les toxines diphtéritiques, colibacillaires, streptococciques, staphylococciques, ont permis de reproduire des lésions histologiques très nettes de cirrhose, surtout porto-biliaires et légèrement péri-sus-hépatiques. Ainsi s'explique l'apparition tardive possible de cirrhoses secondaires, après la fièvre typhoïde (Bourdillon)(⁴), le choléra (Botkine), la scarlatine, la rougeole, la variole. C'est sourtout chez les enfants, indemnes le plus souvent de tout alcoolisme, que l'existence de ces cirrhoses post-infectieuses a pu être invoquée.

La troisième catégorie des cirrhoses vasculaires comprend les *cirrhoses dystrophiques*, qui, elles-mêmes, peuvent relever de deux processus différents.

(¹) Boix. *Le foie des dyspeptiques.* Thèse de Paris, 1894.

(²) A. Segers. In *Sem. méd.*, 1891, p. 448.

(³) H. Claude. *Les lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines.* Thèse de Paris, 1897.

(⁴) Bourdillon. *Ass. franç. pour l'avancement des sciences*, 1891; Cirrhose atrophique survenue au déclin d'une fièvre typhoïde, chez un homme de 32 ans.

D'une part on trouve, surtout chez les vieillards, des cirrhoses *artério-scléreuses*, caractérisées macroscopiquement par l'état un peu rétracté, granuleux, et induré du foie, microscopiquement par la sclérose limitée aux espaces portes, et l'endopériartérite systématique décrite par Dupleix et par Demange. Ces lésions n'ont guère d'histoire clinique, et sont surtout intéressantes au point de vue de la pathologie générale de l'artério-sclérose.

Les cirrhoses *cardiaques* peuvent, au contraire, devenir l'accident majeur de certaines lésions valvulaires; nous en connaissons déjà la systématisation sus-hépatique, ainsi que l'évolution clinique.

Ces deux modalités des cirrhoses dystrophiques s'associent fréquemment chez le même malade, produisant ainsi des cirrhoses vasculaires complexes, à la fois artérielles et veineuses, où l'on peut voir les deux lésions concourir à la dissociation scléreuse du parenchyme hépatique.

2° **Les cirrhoses biliaires** peuvent relever de deux processus pathogéniques différents, qui modifient à la fois l'aspect et l'évolution de la lésion.

Dans un cas, il y a rétention biliaire par obstacle siégeant sur le cholédoque ou les gros canaux extra-hépatiques. La ligature expérimentale du cholédoque en réalise bien le processus, dont l'obstruction calculeuse nous fournit de fréquents exemples en clinique. Nous en connaissons déjà les principaux traits, et nous savons que, peut-être, il faut dans l'évolution de la sclérose porto-biliaire lithiasique faire une part assez large à l'infection biliaire ascendante.

Avec la cirrhose biliaire hypertrophique de Hanot, nous aurons à étudier un autre groupe de faits, où la sclérose semble conditionnée et régie par un processus systématique d'angiocholite et de péri-angiocholite radiculaires. Aussi bien en anatomie pathologique qu'en clinique, c'est là une maladie hépatique bien caractérisée et autonome, peut-être démembrable, nous le verrons, mais dont la pathogénie infectieuse est aujourd'hui, sinon démontrée, au moins très probable.

Les cirrhoses capsulaires, d'origine pour ainsi dire extrinsèque, succèdent soit à une périhépatite chronique isolée, totale ou partielle, soit à une péritonite chronique généralisée. Les lésions de la capsule d'enveloppe s'étendent progressivement, par voie périvasculaire centripète, et finissent par enserrer et atrophier le parenchyme hépatique.

Mais ce n'est là qu'un processus assez exceptionnel, et de nombreux faits anatomiques montrent la possibilité de périhépatites anciennes sans cirrhose consécutive.

On peut, pour expliquer les cirrhoses capsulaires, admettre avec Galvagni et G. Bassi (1) que les produits toxiques d'origine microbienne, sécrétés au contact de la capsule périhépatique, sont absorbés par les lymphatiques et vaisseaux sous-capsulaires, pénètrent avec eux dans le foie, et y propagent une action sclérogène semblable à celle de l'alcool pour la cirrhose des buveurs. C'est un processus analogue, sur le foie, à celui que Brouardel a étudié dans les pneumonies pleurogènes.

La répartition anatomique et étiologique des cirrhoses que nous venons d'adopter est passible de bien des objections.

(1) G. Bassi. *Arch. ital. di Clin. med.*, 1889, n° 4.

Tout d'abord, puisqu'un des éléments fondamentaux de notre classification est la porte d'entrée, la voie d'apport de l'agent pathogène, il semble que cet agent pathogène devrait toujours localiser son action, au moins au début, sur les éléments anatomiques avec lesquels il entre d'abord en contact. Cela n'est pas toujours exact; ainsi l'ingestion du phosphore, qui semblerait devoir provoquer de la phlébite portale, détermine, d'après les expériences de Wegner, une lésion primitive de cellules hépatiques, puis une inflammation secondaire des radicules biliaires qui aboutit à de la sclérose porto-biliaire.

D'autre part, en matière de cirrhoses infectieuses, il est souvent difficile de séparer ce qui revient à l'action directe des microbes, ou à la toxine qu'ils produisent. Chaque jour, le rôle des substances toxiques d'origine microbienne nous paraît plus étendu et plus complexe, si bien qu'en dernière analyse les cirrhoses infectieuses ne sont guère qu'un sous-groupe dans la grande famille des cirrhoses toxiques.

Et puis, au lit du malade, toutes ces distinctions analytiques semblent souvent très hasardées. Les causes morbides se superposent, s'additionnent probablement, et, le jour où nous constatons leur résultante commune, comment faire la part de chacune d'elles? Tel malade sera simultanément alcoolique, et en même temps diabétique ou goutteux, syphilitique ou paludéen. Quelles variétés de combinaisons ne réalisent pas ces cumuls morbides que l'on relève dans les antécédents ou l'état actuel d'un cirrhotique! Parfois c'est un sujet qui, par le fait d'une imprégnation infectieuse antérieure, impaludisme, syphilis, choléra, fièvre typhoïde, garde un foie rendu plus vulnérable par les atteintes ignorées qu'il a déjà subies; vienne l'alcoolisme, et la lésion hépatique latente entrera en activité, une cirrhose, infectieuse à son point de départ, deviendra toxique à son point d'arrivée.

D'autres fois, c'est un artério-scléreux de vieille date, qui fait des lésions d'endopériartérite hépatique, et qui, devenu un vrai cardiaque, ajoute à ces lésions celle du système veineux sus-hépatique.

L'étude des cirrhoses du foie nous apporte ainsi une nouvelle preuve de cette grande loi formulée par Bouchard, que les processus pathogéniques sont rarement simples, et toujours associés plutôt qu'isolés et indépendants.

Quant à la fréquence relative des diverses modalités étiologiques des cirrhoses, elle est difficile à préciser, tout au plus peut-on affirmer l'énorme prépondérance pathogénique de l'alcoolisme.

C'est chez les enfants, dont les antécédents pathologiques sont relativement peu chargés, que l'enquête étiologique est la plus démonstrative; mais, pour la même raison, elle ne peut porter que sur un bien petit nombre de faits. Sur 65 cas de cirrhose infantile, réunis par Palmer Howard (¹), l'enquête étiologique accuse, en ramenant à une proportion totale de 100, l'alcoolisme 16 fois, la syphilis et la tuberculose chacune 11 fois; les autres cas relèveraient de la péritonite chronique, de la diathèse fibroïde, et surtout des infections aiguës (fièvre typhoïde, rougeole, scarlatine), ou peut-être des intoxications ptomaïniques.

De même, d'après Laure et Honorat, beaucoup de cirrhoses infantiles relèvent de l'infection, et quand on considère combien sont fréquentes chez les enfants les infections de toute nature, et surtout les fièvres éruptives, cette opinion a pour elle la plus grande vraisemblance.

(¹) PALMER HOWARD. *Am. Journ. of the med. sc.*, octobre 1887.

En matière d'étiologie de cirrhoses hépatiques, il ne faut donc pas être trop simpliste; la nature ne l'est pas. Cherchons donc, pour chaque cas particulier, l'ensemble des causes productrices possibles; ce n'est qu'au prix de longues et patientes enquêtes que le but, encore éloigné, pourra être atteint.

CHAPITRE XVIII

DES CIRRHOSES ALCOOLIQUES VEINEUSES

La cirrhose alcoolique du foie est, de toutes les hépatites scléreuses, la plus fréquente et la plus grave. Bien définie par son étiologie clinique comme par ses lésions et ses symptômes, elle est souvent décrite sous les noms de *cirrhose atrophique ou cirrhose de Laënnec*; mais depuis que des travaux récents ont nettement établi l'existence d'une cirrhose alcoolique hypertrophique, l'atrophie hépatique ne doit plus entrer dans la définition de ce groupe morbide; le terme plus compréhensif de *cirrhose alcoolique veineuse* indique les deux caractères fondamentaux du processus, tirés l'un de l'étiologie, l'autre de la pathogenèse étiologique.

Mais il ne faut pas oublier que toutes les cirrhoses veineuses sont loin d'être d'origine alcoolique; la clinique, aussi bien que la pathologie expérimentale, nous ont, depuis quelques années, montré bien d'autres étiologies possibles, et si la cirrhose alcoolique du foie reste le type des cirrhoses veineuses, c'est en raison de sa fréquence surtout, de la netteté de son déterminisme causal et de son évolution clinique.

I

L'étiologie des cirrhoses alcooliques veineuses nous permet de distinguer des causes prédisposantes et des causes déterminantes.

Les causes prédisposantes relèvent, avant tout, des conditions d'âge et de sexe. Le relevé suivant, dû à Förster, porte sur 51 autopsies de cirrhotiques faites à l'Institut anatomo-pathologique de Virchow, de 1865 à 1868 (sur un total de 5200 autopsies) :

Hommes 24, soit 77 p. 100	Femmes 7, soit 23 p. 100
De 1 à 20 ans 1, soit 4 —	De 30 à 40 ans 4, soit 14 —
De 40 à 50 ans 10, soit 37 —	De 50 à 60 ans 6, soit 23 —
De 60 à 70 ans 4, soit 14 —	De 70 à 80 ans 1, soit 4 —

La cirrhose alcoolique est donc, avant tout, une maladie de l'âge adulte et de l'âge mûr, et nous en trouverons l'explication dans ce fait que, pour réaliser la lésion, il faut en général de longues années d'alcoolisme continu.

La cirrhose infantile est cependant moins exceptionnelle qu'on ne le croirait, et, abstraction faite de la syphilis, peut-être aussi, comme nous l'avons vu, des fièvres éruptives, c'est l'alcoolisme qui intervient. Hébrard (¹) sur 51 cas de cir-

(¹) HÉBRARD. Thèse de Lyon, 1886.

rhoses infantiles en trouve 7 dus à l'abus de l'alcool. Des faits de ce genre inouïs ont même été publiés ; tel le cas de Barlow, à Londres, relatif à un bébé à qui l'on donnait dès l'âge de 6 mois deux cuillerées à bouche de bière forte par jour, et dès 9 mois une petite cuillerée de gin ; il mourait à 18 mois, présentant un type de « hobnailed liver ».

C'est surtout dans les pays du Nord que ces faits monstrueux d'alcoolisme infantile ont été observés. C'est là aussi que, chez l'adulte, la cirrhose est de beaucoup la plus fréquente. Il faut malheureusement ajouter qu'en France, particulièrement à Paris, sous l'influence combinée de la multiplicité croissante des débits de vin, et de l'adultération chaque jour plus répandue des boissons alcooliques, la cirrhose devient de plus en plus commune. Il semble aussi que, dans la population ouvrière dégénérée par l'alcool, il y ait une sorte d'hérédité alcoolique et de moindre résistance hépatique à l'intoxication ; c'est en ce sens que l'on a dit que la cirrhose pouvait être héréditaire.

Mais *la cause déterminante majeure, c'est l'alcool*, et cela quelle que soit la porte d'entrée du poison : on a vu devenir cirrhotiques des sujets exposés à l'absorption respiratoire continue des vapeurs d'alcool dans les celliers, dans les distilleries ; des dégustateurs de vins ou d'eaux-de-vie, qui recrachaient immédiatement le liquide goûté. Mais l'absorption digestive n'en reste pas moins la règle.

A. Allons maintenant au delà de cette notion première un peu vague, et voyons *chez quels alcooliques* apparaît la cirrhose.

Ici, deux opinions inverses sont en présence. D'après Lancereaux, ce sont surtout les buveurs de vin qui sont atteints, ceux dont la dose quotidienne de vin oscille entre 5 et 6 litres, et peut même s'élever jusqu'à 8 et 10 litres. « Ce sont, dit-il, les tonneliers, les sommeliers, les camionneurs de l'Entrepôt, les porteurs à la Halle, qui fournissent le gros contingent. » Non seulement l'alcool du vin intervient ici comme facteur de cirrhose, mais aussi la teneur en principes acides et minéraux. Les alcooliques qui font de la cirrhose présentent un minimum de stigmates toxiques : à peine quelques pituites matinales, un peu de rêvasserie nocturne, un léger tremblement des mains ; souvent de l'anesthésie incomplète des extrémités, jusqu'à la partie moyenne des jambes et des avant-bras, indiquant, d'après Lancereaux, « le vinisme » par opposition à l'hyperesthésie des buveurs d'essences et surtout d'absinthe.

Plus récemment, Lancereaux [1] a voulu spécialement incriminer comme cause de cirrhose moins l'alcool du vin que le sulfate acide de potasse, opinion que les chiffres cités par Riche, dans la même discussion à l'Académie de médecine, ont montrée peu soutenable.

Pour d'autres auteurs, au contraire, comme Potain, la plus grande part d'action doit être attribuée aux liqueurs, purement spiritueuses ou en même temps chargées d'essences aromatiques. Particulièrement néfastes seraient les petits verres pris le matin à jeun, les petites doses souvent répétées, comme font les marchands de vin obligés de trinquer avec leurs clients. Cyr admet également l'influence prépondérante des spiritueux, et, sur 205 cas de cirrhose, en attribue 170 à l'abus des liqueurs. En Angleterre, le foie cirrhotique à grosses granulations porte le nom de « gin drinker's liver », foie des buveurs de gin.

[1] Discussion sur les rapports de l'alcoolisme et de la cirrhose du foie, à l'Académie de médecine, mars 1898.

La bière, le cidre, occupent un rang très inférieur dans l'étiologie de la cirrhose.

Chez la femme, en dehors de tout alcoolisme avoué, on ne devra jamais oublier que l'intoxication peut être due à l'usage prolongé du vulnéraire, de l'eau de mélisse, parfois même de l'eau de Cologne.

Toutes ces distinctions étiologiques sont du reste souvent un peu artificielles, et les alcooliques exclusifs dans leur choix sont l'exception; la plupart sont éclectiques et abusent à peu près autant du vin que des liqueurs.

Ce qui est le plus important à noter, c'est que l'éthylique qui fait de la cirrhose supporte bien, en général, les alcools. Lasègue avait montré qu'il n'est pire alcoolique que celui qui ne se grise jamais, mais qui chaque jour s'intoxique décemment à petits coups. Il en va de même pour le foie; le dégénéré cérébral mourra de delirium tremens, comme le sujet robuste et résistant aboutira lentement à la cirrhose. Chaque individu localise donc son alcoolisme à sa manière, suivant ses aptitudes héréditaires et ses résistances organiques.

De plus, la pathogénie des cirrhoses éthyliques du foie peut être beaucoup plus complexe qu'elle ne paraît; Hayem a très justement insisté sur les rapports étroits qui existent entre les gastropathies et les affections du foie. Les malades atteints de cirrhose atrophique sont des hypopeptiques ou même des apeptiques; à la cirrhose hypertrophique, au contraire, s'associe un type plus ou moins nettement hyperpeptique, correspondant à une gastrite parenchymateuse mixte.

D'autre part, l'action sclérogène *directe* de l'alcool est-elle la seule possible? Une interprétation très ingénieuse a été proposée par mon élève F. Ramond [1] : d'après ses expériences, confirmatives de celles de Cassaët, de Strümpell, l'alcool aurait une action inhibitrice sur les fonctions de la cellule hépatique, et en particulier sur son antitoxie, et dès lors les toxines intestinales, incomplètement modifiées, réagissent à leur tour sur la cellule glandulaire, qui subit ainsi l'agression de deux éléments toxiques dont la nocivité s'additionne.

B. Mais, à intoxication égale, tous les alcooliques ne deviennent pas cirrhotiques au même degré, et à ce point de vue il est singulièrement instructif de comparer les sujets pris dans la même région, mais soumis à des conditions d'hygiène et de travail différentes.

Alison [2] étudie les rapports de l'alcoolisme et de la cirrhose sur une série d'intoxiqués du district de Baccarat, mais travaillant les uns aux champs et les autres à l'usine. Sur 256 alcooliques de la campagne, il ne trouve que 3 cirrhotiques, soit une proportion de 1 à 85. Sur 244 ouvriers de Baccarat, 7 cirrhotiques, soit une proportion de 1 à 34. Enfin, sur 75 ouvriers sédentaires, 3 cas de cirrhose, soit 1 pour 25.

La cirrhose alcoolique est donc plus rare chez les sujets ayant une profession manuelle active, que chez les inactifs ou les sédentaires. C'est que le travail musculaire augmente à la fois l'élimination cutanée et respiratoire de l'alcool, et aussi sa combustion interstitielle. D'où une moindre saturation toxique des humeurs et des plasmas.

C. En dehors de l'alcoolisme, nous avons déjà vu combien étaient nombreux les corps à action hépatique sclérogène : le plomb (Laffitte, Potain) a été incri-

(1) F. Ramond. *Presse méd.*, 21 avril 1897.

(2) Alison. Influence de l'alcoolisme sur le développement de la tuberculose pulmonaire et de la cirrhose atrophique. *Arch. gén. de méd.*, septembre 1888.

miné; l'anthracose, comme dans un cas de Welch [1], l'abus des épices, du poivre, du piment, dont les expériences de Finozzi [2] sur le chien et surtout sur le lapin ont montré les effets nocifs.

De même, depuis les travaux de Hanot et Boix, le rôle des auto-intoxications d'origine intestinale a été mis en lumière. Sur un relevé de 60 cas de Rovighi [3], 6 fois on ne trouvait dans l'étiologie que des troubles gastro-intestinaux graves et prolongés. Expérimentalement, l'action cirrhogène a été démontrée par Boix pour les acides gras volatils, par Prisco pour des extraits de viandes ou de maïs putrifié, par Rovighi pour des corps de la série aromatique, phénol, indol, scatol.

La question s'est également trouvée reportée sur le terrain bactériologique, et, si l'on ne peut citer qu'avec réserves les recherches de Adami [4] sur l'origine microbienne de la cirrhose atrophique du foie, le rôle sclérogène, chez le pigeon et le poulet, des toxines bactériennes (staphylocoques, bacille pyocyanique, cholérique, etc.) a été démontré par les expériences de Kravkoff.

Chaque jour voit donc s'étendre le domaine pathogénique des cirrhoses veineuses, et nous montre mieux la multiplicité possible, et probablement aussi la complexité dans chaque cas des actions toxiques sclérogènes.

II

L'anatomie pathologique des cirrhoses alcooliques veineuses nous offre à étudier des lésions très complexes, portant sur le foie et sur les autres organes.

1° Voyons d'abord ce que nous apprend l'examen à l'œil nu, tel qu'on peut le pratiquer à l'amphithéâtre.

Le foie (sauf dans une forme spéciale sur laquelle nous reviendrons) est petit, caché derrière les fausses côtes; il peut perdre jusqu'au tiers de son volume, et l'atrophie peut surtout prédominer sur le lobe gauche au point de réduire celui-ci à une simple languette fibroïde. A part ces cas extrêmes, la forme générale de l'organe est assez bien conservée, sauf l'aspect un peu mousse et échancré par places du lobe inférieur.

Si le poids spécifique de l'organe est accru, le poids absolu est presque toujours plus ou moins diminué et varie de 1200 à 800 grammes et même moins.

La périhépatite est la règle: tantôt une série d'adhérences fibroïdes, serrées ou filamenteuses, unissent le foie à la concavité du diaphragme et à la paroi; tantôt il y a simplement un état villeux, comme chagriné, de la capsule de Glisson.

La coloration extérieure du foie est très variable, tantôt brune ou cuir fauve, tantôt grisâtre ou même ardoisée. La surface de l'organe est toujours inégale, mamelonnée, hérissée de granulations. Celles-ci varient en volume depuis le grain de mil jusqu'au pois ou même la noisette; tantôt toutes les saillies sont égales et petites, tantôt grosses, moyennes et petites, sont irrégulièrement mélangées. Elles font une saillie hémisphérique, et souvent les plus volumineuses se trouvent à la face inférieure ou au bord tranchant de l'organe. Dans des cas

(1) Welch. *Hopkins Hosp. Bull.*, 1891.
(2) Finozzi. *Giorn. internat. dell scienze med.* 15 octobre 1900.
(3) Rovighi. *Gazz. degli osped.*, 24 avril 1898.
(4) J.-G. Adami. *The Lancet*, 1898, p. 396.

exceptionnels de *cirrhose énucléante*, la rétraction des zones scléreuses est telle qu'elle étrangle une partie du parenchyme, la fait saillir sous forme de tumeur pédiculée ou sessile, en chou-fleur ([1]).

La capsule de Glisson épaissie, devenue fibroïde et comme opalescente, recouvre les granulations cirrhotiques et s'épaissit dans les sillons qui les séparent. On ne peut la détacher sans enlever à sa face profonde des débris de parenchyme adhérent.

Le foie, ainsi modifié, est ferme, dur et élastique, comme chondroïde. Il résiste sous l'ongle et sous le couteau, et présente, sur les surfaces de section, un aspect caractéristique. La coupe est comme marbrée par le mélange de deux substances : l'une, plus ferme, d'un gris rosé, riche en vaisseaux, forme des séries d'anneaux inégaux ou des nappes plus ou moins étendues; l'autre, nettement glandulaire, d'un jaune rougeâtre, ou de couleur chamois ou verdâtre, forme de petits îlots arrondis, saillants sur la surface de section et comme enchâssés dans les alvéoles de sclérose, d'où on peut les énucléer (Gubler).

Quand la cirrhose est très avancée, la consistance du tissu scléreux peut être telle qu'il crie sous le couteau, ou même devient parfois le siège d'une calcification diffuse par le carbonate et le phosphate de chaux ([2]).

Rien que d'après ces variétés d'aspect microscopique, on peut déjà distinguer deux catégories de faits : *cirrhoses multilobulaires*, à grosses granulations inégales, séparées par de larges bandes de tissu fibreux; et *cirrhoses monolobulaires*, où de fines granulations miliaires, toutes à peu près égales entre elles, sont semées au milieu de nappes fibreuses uniformes.

A ces deux types fondamentaux il faut en ajouter un troisième, moins communément observé puisqu'ici la maladie est curable, c'est la *cirrhose alcoolique hypertrophique* ([3]). Le foie est lourd, pèse de 2 à 3 kilogrammes, ses bords sont moins tranchants; il est d'un gris jaunâtre ou jaune rosé, finement granuleux surtout au niveau du bord postérieur ou du lobe gauche, mais toujours plus lisse que dans la cirrhose atrophique vulgaire; ferme et granuleux sur les surfaces de section.

Les voies biliaires sont libres, la vésicule saine; la bile qui y est contenue est tantôt peu abondante et pâle, tantôt épaisse, visqueuse, d'un brun rougeâtre.

La *rate* est habituellement tuméfiée, lourde (de 500 à 1200 grammes), avec ses vaisseaux très dilatés et transformés en larges sinus, sa capsule d'enveloppe épaissie et souvent comme fibro-cartilagineuse.

Elle peut, plus rarement, conserver un volume à peu près normal, ne présenter aucunes traces de périsplénite. Dans un cas de cirrhose atrophique avec ascite, je l'ai vue ne peser que 80 grammes; il est vrai que le malade était mort d'hémorragie intestinale, et l'on sait quel rôle prépondérant revient à la réplétion sanguine plus ou moins grande dans le volume de la rate.

La *cavité abdominale* est distendue par l'ascite, et le péritoine pariétal aussi bien que viscéral présente souvent des traces incontestables de *péritonite chronique diffuse* : épaississement opalin et aspect villeux et chagriné de la séreuse, adhérences filamenteuses, vascularisation anormale par places.

L'adipose mésentérique a été signalée par Lancereaux; elle peut être portée à

([1]) C. Luzet. *Arch. de méd. exp.*, mars 1890, p. 282.
([2]) Cas présenté par Targett, à la *Soc. de path. de Londres*, in *Semaine méd.*, 1889, p. 159.
([3]) Hanot et Gilbert. De la cirrhose alcoolique hypertrophique. *Soc. méd. des hôp.*, 23 mai 1890.

un très haut degré, et fait un contraste frappant avec l'émaciation générale du sujet.

Le mésentère est comme rétracté ; l'intestin grêle est aplati, refoulé contre le rachis, diminué à la fois dans son diamètre et dans sa longueur. Cette dernière lésion, nous avons vu avec quelle précision R. Bright l'avait déjà observée et décrite en 1827. Récemment, Gratia ([1]) a constaté de même que, au cours de la cirrhose atrophique et en tenant compte des conditions individuelles, l'intestin subissait une notable diminution de longueur. De 8 mètres, chiffre de sa longueur moyenne, l'intestin grêle tombait à 6 m. 90, à 5 m. 40, à 4 m. 70, à 3 m. 80 et même à 3 m. 55. De 1 m. 65 le gros intestin passait à 1 m. 60, 1 m. 10 et même 1 mètre. Le raccourcissement intestinal est d'autant plus prononcé que la cirrhose est plus ancienne et plus avancée dans son évolution.

Dans un cas de cirrhose atrophique où le foie ne pesait plus que 780 grammes, j'ai trouvé 5 m. 55 pour l'intestin grêle et 1 m. 60 pour le gros intestin. Dans un autre cas où la cirrhose était plus récente, l'intestin grêle avait 7 m. 05 et le gros intestin 1 m. 77 ; chez un autre cirrhotique, la longueur de l'intestin grêle était de 5 m. 80.

Non seulement l'intestin est raccourci, mais, de plus, ses tuniques sont épaissies, les valvules conniventes rapprochées les unes des autres et parfois comme œdémateuses, tout le tube digestif est comme rétracté et atrophié.

Plusieurs facteurs interviennent dans l'étiologie de ces lésions : épaississement périphlébitique des radicules originelles de la veine porte (Dieulafoy) ; péritonite insidieuse généralisée, intéressant le feuillet intestinal et les lames mésentériques, rétractant à la fois la séreuse et l'intestin ; la pression exercée par l'épanchement ascitique lui-même ; enfin, parfois, l'hypertrophie des fibres longitudinales lisses de l'intestin (Gratia).

Comme conséquences de cette atrophie progressive de l'iléon, le champ de la chylification et de l'absorption intestinale se rétrécit de plus en plus, et l'obstacle croissant apporté à la circulation du sang et de la lymphe dans les parois mêmes du tube digestif devient une cause accessoire d'ascite. C'est donc là, en somme, une importante lésion dont la recherche s'impose dans les autopsies de cirrhose atrophique.

La *veine porte* est fortement dilatée dans ses branches, son tronc, et son sinus terminal ; ses parois sont épaissies par un processus d'endophlébite et de périphlébite ; le calibre du vaisseau peut même être oblitéré par thrombose et pyléphlébite adhésive.

La même ectasie diffuse avec endophlébite chronique peut s'observer sur les branches de la grande et de la petite mésaraïque, et surtout sur les plexus veineux gastro-œsophagiens ([2]). Ces *varices œsophagiennes* entourent le cardia et le quart ou le tiers inférieur de l'œsophage ; elles peuvent, par leur rupture, être une cause d'hématémèse rapidement mortelle.

Les *reins* sont en général gros et mous, cyanotiques, à moins qu'il n'y ait coexistence de néphrite interstitielle avec la cirrhose du foie.

Le *cœur* peut être flasque, dilaté dans ses cavités droites et surchargé de graisse sous-péricardique. Il ne s'hypertrophie que si, par le fait de l'artériosclérose et des lésions rénales, la paroi ventriculaire gauche devient le siège d'un processus lent de myocardite interstitielle.

([1]) GRATIA. Raccourcissement de l'intestin grêle dans la cirrhose atrophique du foie ; in *Semaine méd.*, 1890, p. 24.

([2]) DUSSAUSAY. Thèse de Paris. 1877.

Quant aux *poumons*, ils présentent un état congestif ou même atélectasique de leurs lobes inférieurs, et souvent aussi des lésions de pleurite droite exsudative ou adhésive.

2° L'examen histologique du foie cirrhosé doit d'abord être pratiqué à un faible grossissement, pour bien voir la topographie et les rapports réciproques du tissu scléreux et du parenchyme glandulaire.

A. Sur les coupes colorées au picro-carmin, l'aspect est tout à fait caracté-



Fig. 8. — Coupe demi-schématique de cirrhose bi-veineuse.

Les travées fibreuses résultent de la cirrhose sus-hépatique encapsulant les territoires biliaires (d'où les anneaux principaux), et de la cirrhose en colonnes du système porto-biliaire. Quand la coupe passe au point de jonction des colonnes porto-biliaires avec la capsule fibreuse sus-hépatique les ilots du tissu hépatique sont limités par des travées scléreuses relevant de cette double origine.

La cirrhose est surtout monolobulaire dans la partie gauche de la figure, et plus multilobulaire à droite (Figure inédite due à Ch. Sabourin.)

ristique et justifie pleinement la définition de Charcot : la cirrhose atrophique est *annulaire* et *extra-lobulaire* (par rapport au lobule hépatique); elle peut, de plus, être *monolobulaire* ou *multilobulaire*, point sur lequel nous reviendrons.

Les zones conjonctives, colorées en rose par le carmin, forment, suivant les points de la préparation, soit des plaques plus ou moins étalées au centre desquelles se voient de gros rameaux portes, artériels et biliaires; soit des tractus minces, effilés, formant comme des réseaux à mailles polygonales ou circu-

laires, qui isolent et séparent une série de nodules parenchymateux arrondis. Les bords des deux tissus, glandulaire et scléreux, sont nettement délimités.

Orientons-nous maintenant, et cherchons nos points de repère classiques. Un premier fait est immédiatement constatable : c'est qu'au centre des îlots glandulaires contenus dans les anneaux de cirrhose, aucune veine sus-hépatique n'est visible. Sabourin([1]), qui a bien mis en lumière ce fait capital, en a tiré cette conclusion, qu'aucun de ces îlots glandulaires ne correspond à un lobule hépatique; il y a eu dissociation fragmentaire, remaniement complet de ces lobules.

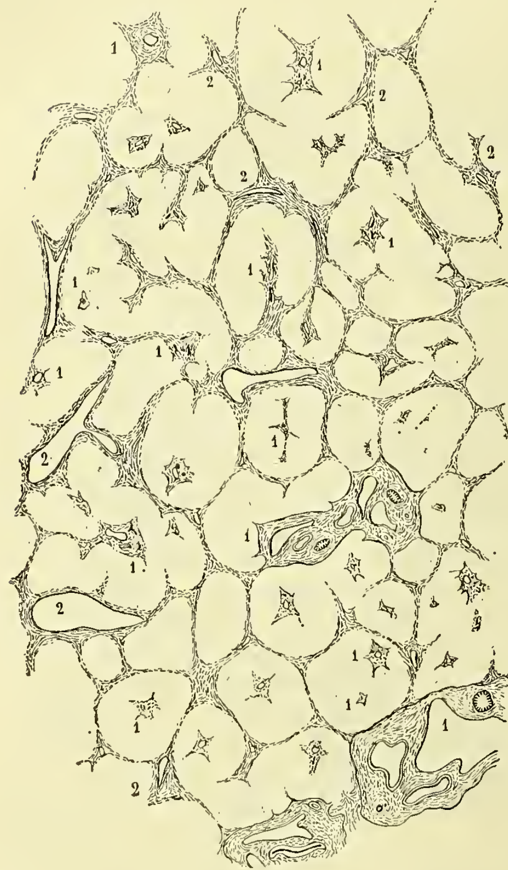


Fig. 9. — Début de cirrhose bi-veineuse à prédominance sus-hépatique, avec intégrité du parenchyme.

La charpente seule du foie est dessinée. Croquis d'après nature. — 1, Espaces porto-biliaires ; 2, Veines sus-hépatiques (Ch. Sabourin).

C'est en effet en plein tissu fibreux aussi bien que dans les veines portes, et souvent aux points nodaux du réseau scléreux, que se trouvent les veines sus-hépatiques. Et ce n'est pas là une lésion de seconde main, tardivement propagée, car nulle part on ne la constate mieux que dans ces cirrhoses au début, latentes encore cliniquement, et telles qu'on les constate souvent à l'autopsie d'alcooliques morts de pneumonie, de delirium tremens, etc.

On constate alors, dit Sabourin, que les bandes fibreuses qui donnent à la cirrhose son caractère annulaire rayonnent autour de deux centres d'évolution : l'un porte, l'autre sus-hépatique. Ces deux systèmes cirrhotiques évoluent simultanément, et communiquent entre eux par de nombreuses anastomoses, les anneaux fibreux relevant surtout de la périphlébite rayonnante sus-hépatique.

Cette double origine périphlébitique justifie le nom de *cirrhose bi-veineuse* donné souvent aux cirrhoses alcooliques.

Mais certains foies cirrhosés sont presque lisses ou à peine finement grenus, d'autres segmentés en grosses granulations irrégulières. Pourquoi ces différences d'aspect et de lésion? C'est dans la répartition différente des lésions phlébitiques qu'il faut en chercher l'explication.

Dans la cirrhose vulgaire, à grosses granulations inégales, les grands îlots glandulaires circonscrits par le tissu fibreux montrent dans leur territoire un

([1]) Ch. Sabourin. Du rôle que joue le système veineux sus-hépatique dans la topographie de la cirrhose du foie. *Revue de méd.*, 1882, p. 465.

ou plusieurs espaces ou canaux portes, insérés parfois par une sorte de pédicule fibreux sur l'anneau de sclérose, et aussi une série de veines centrales libres.



Fig. 10. — Cirrhose bi-veineuse multilobulaire.
Croquis de la trame fibreuse d'après nature. — 1, Espaces porto-biliaires ; 2, Veines sus-hépatiques (Ch. Sabourin).

Donc, même systématisation périsushépatique et périportale de la cirrhose, mais intégrité persistante d'une série de petits domaines portes et sus-hépatiques, les veines directrices de la cirrhose étant encore d'assez fort calibre, veines prélobulaires et veines sublobulaires.

Au contraire, dans la cirrhose annulaire monolobulaire, tous les segments du système vasculaire sont pris, et simultanément. D'emblée la cirrhose est monolobulaire, et, sauf exception, « les petits îlots ne résultent pas de la scission des îlots plus grands par des anneaux fibreux de second ordre, émanant de ceux du premier ordre ». (Sabourin.)

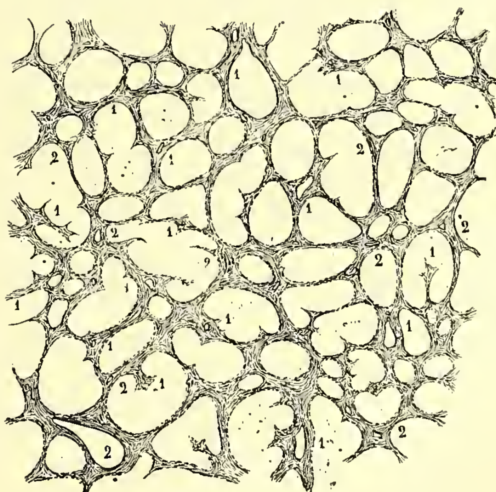


Fig. 11. — Cirrhose bi-veineuse monolobulaire.
Croquis de la trame fibreuse d'après nature. — 1. Espaces porto-biliaires ; 2, Veines sus-hépatiques (Ch. Sabourin).

Il y a donc bien là deux types anatomiques distincts, deux localisations lésionnelles d'un même agent pathogène.

B. Examinons maintenant, avec un plus fort grossissement, les différents éléments constitutifs du foie cirrhosé, *les veines portes* d'abord.

. Dans les cas peu anciens ou à marche subaiguë, les veines portes sont entourées d'un manchon de cellules embryonnaires; plus tard, leurs parois

s'épaississent, deviennent végétantes par endophlébite, purement fibreuses et dépourvues de leurs fibres lisses normales, et font corps avec le tissu de sclérose avoisinant. En même temps, se développent en plein tissu fibreux de néo-vaisseaux sanguins, sinueux, anastomosés richement entre eux, n'ayant d'autres éléments propres que leur endothélium, et formant en certains points des systèmes caverneux et lacunaires, presque de véritables tumeurs érectiles (Cornil).

Si l'on cherche à injecter les branches de la veine porte et de l'artère hépatique, on voit que la masse à injection pénètre mal et incomplètement dans les rameaux portes, tandis que par l'artère hépatique elle remplit très facilement tous ces réseaux capillaires de nouvelle formation. Il semble se produire ainsi dans le domaine de l'artère hépatique une véritable circulation de suppléance destinée à compenser l'apport insuffisant de la veine porte.

C. Les *veines sus-hépatiques* présentent toutes les lésions de l'endophlébite végétante et oblitérante. La tunique interne est épaissie, bourgeonnante, formée d'un tissu fibreux résistant, comme tendineux. La lumière du vaisseau est très rétrécie, ou même oblitérée, mais sa perméabilité peut être en partie rétablie par un système endoveineux de lacunes capillaires, analogue à ce que l'on voit dans les phlegmatia alba dolens redevenues perméables.

Cet aspect tendineux des veines sus-hépatiques atteintes d'endophlébite est assez caractéristique pour qu'on puisse toujours les reconnaître sur des coupes convenablement orientées.

D. Les *canaux biliaires interlobulaires* restent normaux, avec leur membrane propre, leur épithélium cubique, et leur lumière centrale. Mais à côté d'eux, dans les plaques de sclérose, on voit apparaître en plus ou moins grande abondance des réseaux sinueux, anastomosés entre eux, formés par une mince membrane hyaline, et par un petit épithélium cubique qui tantôt remplit entièrement le vaisseau et tantôt laisse une lumière centrale. Ces canalicules forment des mailles plus ou moins polygonales ou allongées, et se présentent sur une même coupe sectionnés en long, en travers ou obliquement. Leur continuité avec les gros troncs biliaires interlobulaires n'est pas douteuse; mais on a longuement discuté, et on discute encore, sur leurs rapports avec les cellules hépatiques voisines, et sur leur signification anatomo-physiologique.

Dans la doctrine française, telle qu'elle a été développée par Sabourin, par Kelsch et Kiener, ces *pseudo-canalicules biliaires* sont le résultat d'un processus régressif, d'une transformation directe des trabécules hépatiques en petites cellules cubiques, les cellules hépatiques perdant leurs caractères histologiques spécifiques pour revenir à l'état embryonnaire et indifférent. En faveur de cette hypothèse plaide ce fait que, sur nombre de préparations, la continuité directe de la trabécule hépatique avec le pseudo-canalicule biliaire peut être nettement démontrée.

D'autre part, Charcot avait considéré ces néo-formations comme d'origine primitivement extra-lobulaire, par bourgeonnement ramifié des canaux biliaires interlobulaires préexistants. Ziegler [1] adopte la même interprétation, et considère qu'il s'agit là d'un *processus de régénération* avec hyperplasie glandulaire atypique, comparable au développement physiologique normal du foie

[1] E. Ziegler. *Traité d'anat. path.*, trad. française, Bruxelles, 1892, t. I, p. 569.

chez l'embryon; à cette théorie très séduisante on peut toujours objecter que ce processus de régénération reste en tout cas bien incomplet, et qu'on ne l'a jamais vu s'élever jusqu'à la reconstitution d'un lobule hépatique normal.

Quoi qu'il en soit de ces questions encore indécises d'histogenèse, la présence des pseudo-canalicules biliaires n'en a pas moins une grande valeur, et peut même constituer, surtout dans les cirrhoses porto-biliaires, un élément anatomique prépondérant.

E. Le *tissu scléreux*, quand le processus d'inflammation interstitielle est à ses débuts ou marche rapidement, est un tissu conjonctif fibrillaire, plus ou moins riche en cellules rondes ou fusiformes. Plus tard, il passe à l'état de tissu fibreux adulte, résistant, presque hyalin, riche en fibres élastiques et par cela même très rétractile; on n'y trouve plus comme éléments cellulaires que quelques cellules plates de tissu conjonctif, et, çà et là, des débris de cellules hépatiques éparses ou agminées, reconnaissables seulement à leur forme encore polyédrique et aux granulations pigmentaires ou graisseuses qu'elles contiennent.

F. Restent à étudier les *cellules hépatiques*; que deviennent-elles dans leur ordination, dans leur structure?

Les trabécules ont, le plus souvent, perdu leur ordination normale, et se juxtaposent sans ordre apparent; elles ne peuvent plus, comme dans le lobule hépatique normal, rayonner autour de la veine sus-hépatique centrale, puisque celle-ci est perdue en plein tissu fibreux.

Les cellules hépatiques sont le plus souvent atteintes au cours des cirrhoses atrophiques, non comme processus primitif ainsi que l'a admis Ackermann, mais secondairement aux lésions conjonctivo-vasculaires. Leurs altérations sont essentiellement d'ordre dégénératif, et occupent de préférence le centre des îlots hépatiques. Ces lésions cellulaires sont très variables dans leur répartition et leur degré; les plus communes sont l'atrophie pigmentaire et la dégénérescence graisseuse; on les trouve à leur maximum de généralisation et d'intensité dans les cas terminés par insuffisance hépatique et ictère grave. L'effondrement cellulaire peut être tel, dans ces cirrhoses à dégénérescence graisseuse aiguë (Hanot), que l'induration de l'organe fait place à une véritable flaccidité, d'où le nom de *cirrhoses flaccides* qu'on leur a quelquefois donné (Galvagni, Mazotti), chez des alcooliques paludéens, il est vrai. D'autres états nécrobiotiques de la cellule hépatique peuvent être constatés : fragmentation irrégulière, imprégnation de pigment biliaire par places, impossibilité de colorer les noyaux, état spécial du protoplasma, analogue à la nécrose de coagulation (Pilliet) (1). Cependant, même dans des cirrhoses avec dégénérescence graisseuse, les cellules hépatiques peuvent contenir de véritables *réserves glycogéniques* (2), fait important au point de vue de la compensation de la lésion.

L'ensemble des lésions que nous venons de décrire appartient surtout à la cirrhose atrophique vulgaire. Quelques variantes peuvent venir le modifier.

Ainsi, dans la cirrhose alcoolique hypertrophique de Hanot et Gilbert, la sclérose est bien encore annulaire et bi-veineuse, mais les cellules hépatiques semblent mieux conservées que dans la cirrhose atrophique, elles peuvent

(1) A. Pilliet. Cirrhose avec lésions parenchymateuses simulant la cirrhose graisseuse. *Tribune méd.*, 1890, p. 804.
(2) A. Brault, *Presse méd.*, 29 mai 1901, p. 249.

même évoluer vers l'hépatite nodulaire, par hypertrophie et orientation concentrique, et c'est là une des causes de l'augmentation persistante de volume du foie (Hanot et Gilbert).

Dans un cas exceptionnel de Jaccoud et Brissaud([1]) on trouva à l'autopsie un foie de 2 kilogrammes, caractérisé histologiquement par de la sclérose périportale sous forme insulaire, sans participation du système veineux sus-hépatique, et rétraction cicatricielle des espaces portes sous-lobulaires avec réseau



Fig. 12. — Coupe demi-schématique de cirrhose sus-hépatique pure, d'origine alcoolique. Les étoiles fibreuses et les anneaux sont formés exclusivement par la cirrhose capsulaire du système sus-hépatique. Le système porto-biliaire est intact ou à peu près. A gauche de la figure la cirrhose est surtout monolobulaire, à fines granulations ; à droite elle est surtout multilobulaire, à grosses granulations. (Figure inédite due à Ch. Sabourin.)

vicariant de capillaires dilatés. — L'intégrité du système sus-hépatique constituait dans ce cas une notable anomalie.

Par une anomalie inverse, certains foies typiques de cirrhose atrophique granuleuse, cloutée même, ne présentent que de la *phlébite sus-hépatique*, alors que les espaces porto-biliaires restent indemnes de toute sclérose. Suivant que les veines sublobulaires ou les veines de petit calibre sont prises, les granulations seront monolobulaires ou multilobulaires. Ces faits de *cirrhose sus-hépa-*

([1]) Jaccoud. *Leçons de clin. méd.*, Paris, 1885, p. 103.

tique pure relèvent, comme les cirrhoses bi-veineuses, de l'alcoolisme, et s'accompagnent fréquemment de stéatose diffuse du foie. Les planches ci-jointes donnent une très bonne démonstration de la lésion.

Si donc la localisation classique de la cirrhose alcoolique vulgaire est *bi-veineuse*, ce n'est cependant pas là une loi absolue, et il existe des cirrhoses *mono-veineuses*, pourrait-on dire, qui ne sont que des variantes du type anatomique habituel. La vraie caractéristique de la cirrhose alcoolique de Laënnec, c'est d'être une sclérose systématique d'origine veineuse, dans le sens le plus large du mot.

3° Certains foies cirrhotiques sont singulièrement modifiés dans leur aspect



Fig. 13. — Cirrhose sus-hépatique d'origine alcoolique, dessinant de grands anneaux (cirrhose graisseuse). Le parenchyme hépatique est divisé en territoires à centre porto-biliaire (Ch. Sabourin).

par la présence de nodules formant tumeurs, et que l'on décrit en général sous le nom d'*adénomes*.

L'adénome du foie étudié d'abord par Rindfleisch en 1864, par Kelsch et Kiener en 1876, puis plus complètement par Sabourin (1), par Brissaud (2), par Hanot et Gilbert (3), se présente sous forme de nodosités lobulées profondes ou superficielles, inégales et variant du volume d'une lentille à celui d'une noisette, et qui paraissent enkystées en plein tissu fibreux. Quand ils sont jeunes et en pleine vitalité, les nodules adénomateux sont d'un blanc jaunâtre, et assez fermes; plus tard ils dégénèrent, deviennent mous et friables, d'un beau jaune d'or, ou d'aspect caséeux ou hémorragique.

(1) Ch. Sabourin. *Essai sur l'adénome du foie*. Thèse de Paris, 1881.
(2) E. Brissaud. Adénome et cancer hépatique. *Arch. gén. de méd.*, 1885, 2e vol., p. 129.
(3) Hanot et Gilbert. Études sur les maladies du foie, Paris, 1888.

Leur nombre est très variable; ils peuvent être rares et clairsemés, ou farcir presque complètement le foie. Aussi celui-ci est-il presque toujours augmenté dans ses dimensions et dans son poids (2 à 5 kilogrammes).

Les vaisseaux et ganglions lymphatiques restent indemnes, mais l'envahissement des rameaux intra- et même extra-hépatiques de la veine porte est la règle. Les cavités vasculaires envahies sont rétrécies ou même oblitérées par de véritables thrombus néoplasiques, gris rosé ou jaunâtres, que l'on peut retrouver également dans les veines sus-hépatiques, la veine cave inférieure, et jusque dans le cœur droit.

L'adénome hépatique est donc essentiellement *infectant*, et les nodosités secondaires, que l'on trouve souvent dans les poumons ou sur les feuillets du péritoine, en donnent une preuve de plus.

Histologiquement, le nodule adénomateux à l'état naissant, non encore dégénéré, est formé de cylindres épithéliaux divisés et anastomosés comme les trabécules du foie, mais qui en diffèrent par leur plus grand volume, et par la coloration plus rosée que leur donne le picro-carmin.

Les éléments constitutifs de ces cylindres pelotonnés sont des cellules polyédriques très inégales dans leurs dimensions, quelques-unes pouvant contenir des noyaux énormes (jusqu'à 40 et 50 μ) uniques ou multiples (Hanot et Gilbert).

La trabécule néoplasique peut être pleine, ou au contraire canaliculée; dans ce dernier cas, elle contient dans sa cavité un ou plusieurs petits calculs biliaires microscopiques, qui peuvent lui donner l'aspect moniliforme. Au contact de ces concrétions biliaires, l'épithélium polyédrique s'aplatit et devient comme lamellaire (Sabourin).

Ainsi constitués par de simples cylindres épithéliaux que n'enveloppe aucune membrane propre, que ne sépare aucun autre stroma que les vestiges des capillaires radiés, les nodules adénomateux tendent à s'enkyster par le refoulement excentrique des trabécules hépatiques voisines, par leur atrophie en lamelles imbriquées.

Puis surviennent les processus de dégénérescence : transformation granuleuse ou granulo-graisseuse, qui fait du bloc cellulaire primitif un magma caséeux ou une bouillie jaunâtre; envahissement scléreux et atrophie secondaire; hémorragies interstitielles qui peuvent transformer l'adénome en caillot noirâtre, mais jamais assez complètement pour que l'examen histologique ne puisse encore y déceler des éléments épithéliaux.

Toute cette histoire anatomique de l'adénome du foie nous est aujourd'hui bien connue ; ce qui reste obscur, c'est la nature des relations qui unissent ces deux lésions, adénome et cirrhose.

Pour Sabourin, pour Cornil et Ranvier, l'adénome n'est qu'une complication de la cirrhose, un élément surajouté, opinion qui ne paraît pas tenir un compte suffisant de l'*infectiosité* de l'adénome.

Pour Kelsch et Kiener, cirrhose et adénome se développent simultanément, ne sont que les co-effets d'une même cause irritante agissant sur l'élément épithélial et conjonctif du foie. Hanot et Gilbert se rallient à cette opinion, et font tellement de l'adénome un processus néoplasique spécifique qu'ils le décrivent sous les noms de *cancer avec cirrhose* et d'*épithéliome trabéculaire*.

Depuis quelques années, notre interprétation de ces faits s'est modifiée, et l'adénome ne nous paraît plus qu'un cas particulier, et poussé au maximum

pour ainsi dire, d'un fait général, l'*hypertrophie compensatrice* dans les lésions parcellaires du foie. J'ai insisté ailleurs (¹) sur les caractères de cette hypertrophie compensatrice; dans les cirrhoses, le processus défensif apparaît avec une grande netteté, sous forme d'hypertrophie trabéculaire, nodulaire, ou même adénomateuse. Dans la cirrhose alcoolique hypertrophique, la morphologie de l'organe peut être ainsi profondément modifiée, et l'on a pu décrire des variétés *atropho-hypertrophiques* (²).

Mais il est bien certain que l'adénome peut, à son tour, devenir lésion autonome; que l'hyperactivité cellulaire formatrice peut aller jusqu'à la néoplasie infectante, sans que l'on puisse préciser les causes de cette dernière et dangereuse étape du processus.

Cette difficulté d'interprétation n'est pas, du reste, spéciale à l'adénome hépatique; même problème se pose pour l'adénome du rein, de la mamelle, de la muqueuse gastrique. Dans tous ces organes on peut voir s'associer un double processus de cirrhose et de néoplasie épithéliale infectante, et c'est bien celle-ci qui donne à la lésion son cachet propre, qui joue au point de vue clinique le rôle prédominant.

Disons tout de suite, pour en finir avec l'adénome, que le diagnostic clinique en est toujours bien incertain. On constate les signes habituels de la cirrhose atrophique, mais avec quelques variantes symptomatiques : précocité de l'asthénie et de l'émaciation, existence habituelle de l'ictère (assez exceptionnel, au contraire, dans la cirrhose atrophique pure), douleurs périhépatiques ou irradiées vers l'épaule droite, parfois enfin (et c'est là le meilleur signe différentiel) état inégal et bosselé de la partie explorable du parenchyme hépatique.

L'adénome n'en reste pas moins le plus souvent masqué par la cirrhose, et constitue une simple trouvaille d'autopsie.

III

L'histoire clinique des cirrhoses veineuses d'origine alcoolique permet de distinguer plusieurs phases dans l'évolution de la maladie, suivant que la cirrhose en est à ses débuts et avant l'ascite, ou pendant la période d'ascite, ou au stade terminal.

A. La *période initiale ou préascitique* de la cirrhose alcoolique est bien plus longue dans la réalité qu'elle ne semble l'être en clinique. Au moment où le travail lent de sclérose bi-veineuse est devenu assez avancé pour qu'on puisse en soupçonner l'existence, la lésion existe déjà depuis des mois ou des années; le nombre d'autopsies alcooliques, où l'on trouve des lésions initiales de cirrhose non soupçonnée, en fait foi. Simple processus histologique, la cirrhose n'est pas encore une maladie, elle n'en est que le germe.

Les premiers signes cliniques dont se plaint le malade sont d'origine digestive, et ne diffèrent guère des accidents ordinaires de la dyspepsie alcoolique;

(¹) A. Chauffard. Rapport au Congrès de Moscou, août 1897, et *Traité de pathologie génér.* de Ch. Bouchard, t. V, 1900.

(²) V. Hanot. Des hyperplasies compensatrices de la régénération du foie. *Presse méd.*, 1895, p. 121. — Léon Z. Kahn. *Études sur la régénération du foie dans les états pathologiques.* Thèse de Paris, 1897.

pituites muqueuses ou bilieuses le matin, vomiturilions et nausées après les repas, état saburral de la langue et amertume de la bouche, fausse faim à jeun et anorexie complète en présence des aliments et surtout de la viande, pyrosis, alternatives de constipation et de diarrhée. La signification de ces accidents est d'autant moins douteuse que l'on a en général affaire à des alcooliques anciens et avérés, avec tremblement des mains; au contraire, les signes de l'alcoolisme cérébral font le plus souvent défaut, ou n'existent qu'à l'état d'ébauche.

Mais déjà quelques signes plus caractéristiques se dessinent. Le malade a maigri, son faciès est tiré, un peu blême et terreux, quelques varicosités capillaires se montrent aux pommettes; par intervalles, après une fatigue ou un excès, une douleur sourde et gravative occupe la région hépatique, peut même s'irradier jusque vers l'épaule droite; les conjonctives sont parfois subictériques, sans qu'il y ait cependant d'ictère véritable. De petites épistaxis à répétition peuvent se montrer.

L'examen somatique du malade met encore plus directement le foie en cause.

La palpation et la percussion montrent, en effet, qu'il est un peu gros, dépasse les fausses côtes de un à deux travers de doigt, et qu'en outre il est vaguement douloureux.

La rate est également tuméfiée, et peut, dès cette période de début, donner une matité verticale de 10 à 15 centimètres.

Le ventre est ballonné, tympanique surtout dans la région sus-ombilicale, souple, du reste, et sans ascite.

Les urines sont toujours rares, au-dessous de un litre en général. Elles sont d'un rouge orangé ou brunâtre, et laissent déposer des sédiments uratiques rosés; elles contiennent de l'urobiline, souvent en grande quantité.

Ce qui achève de les caractériser comme *urines hépatiques*, c'est l'existence fréquemment constatable de la glycosurie alimentaire, et d'autre part les variations de l'urée. Celle-ci peut souvent être en grand excès, surtout au cours de ces poussées congestives initiales, et, dans un cas de ce genre, je l'ai vue osciller pendant près d'un mois entre 40 et 55 grammes par jour.

L'examen des urines par les procédés sensibles de Haycraft, de Salkowski, révèle déjà le plus souvent une cholurie légère, qui s'explique par la présence d'une faible quantité de pigments biliaires dans le sérum.

Dans le cas où la cirrhose est atrophique dès le début, et ne s'annonce que par des poussées subaiguës de congestion hépatique à répétition, le foie est d'emblée de volume normal ou un peu diminué, les urines sont pauvres en urée (8 à 10 grammes par 24 heures).

Ainsi, sur le fond commun de l'alcoolisme gastro-intestinal, la cirrhose peut apparaître déjà sous deux types vraisemblablement distincts, suivant que le foie est gros, reste normal, ou déjà diminue de volume, suivant qu'il y a azoturie ou au contraire hypoazoturie. Mais, dans les deux cas, la rate est tuméfiée, les urines rares, urobiliques, chargées de sédiments uratiques, et pouvant donner lieu à la glycosurie alimentaire.

Très habituellement aussi, dès le premier stade de la cirrhose, l'injection de bleu de méthylène montre les *intermittences d'élimination* qui constituent l'un des signes les plus précoces et les plus sensibles de l'insuffisance hépatique (A. Chauffard).

Entre ces congestions hépatiques initiales et le début clinique de la cirrhose,

la ligne de démarcation est bien difficile à tracer(1); il est bien probable que les deux processus marchent de pair, que derrière la fluxion hépatique la sclérose se cache déjà.

Enfin, il faut noter comme symptôme parfois initial, et presque isolé, de la cirrhose au début, l'*œdème préascitique des membres inférieurs*, décrit d'abord par Mac Swiney en 1876, puis par Giovanni, par A. Gilbert et H. Presle (2).

C'est un œdème blanc, indolent, assez facilement dépressible, symétrique; il débute autour des chevilles, pour envahir ensuite parfois les deux membres inférieurs ou même la moitié sous-diaphragmatique du corps. C'est dire qu'il relève d'une stase circulatoire plus ou moins complète dans la veine cave inférieure due aux lésions veineuses produites par la cirrhose.

L'œdème préascitique peut apparaître de très bonne heure, avant les premiers troubles fonctionnels dus à la cirrhose; il peut précéder de quelques mois, ou même d'un an à un an et demi, la production de l'ascite; mais, dans la règle, il accompagne les premiers symptômes cirrhotiques, et prend ainsi une grande valeur sémiologique.

B. Avec l'épanchement abdominal commence la *période ascitique* de la cirrhose : la maladie est dès lors confirmée, et présente l'ensemble de ses signes au grand complet.

L'*ascite* peut s'installer à petit bruit, par un progrès insensible, et le malade s'en aperçoit à ce que, de jour en jour, ses vêtements lui deviennent plus étroits.

Moins souvent le début de l'ascite est brusque, et succède à une cause occasionnelle déterminée, en particulier au coup de froid abdominal (3); on ne peut s'expliquer cette apparition subite *a frigore* de l'épanchement que par le fait d'une congestion réflexe sur la séreuse péritonéale, ou plutôt sur le foie déjà malade et en imminence d'imperméabilité vasculaire.

L'ascite cirrhotique encore récente est, en général, moins abondante qu'elle ne le sera par la suite, et la première ponction, quand elle devient nécessaire, ne retire guère plus, sur un adulte vigoureux, de 5 à 6 litres de liquide. Plus tard, à mesure que la paroi abdominale s'est laissé distendre et forcer, l'ascite devient énorme et peut, à chaque ponction, donner jusqu'à 10 et 15 litres de sérosité.

Le ventre ascitique est fortement globuleux, aplati en avant et élargi au niveau des flancs, comme une outre pleine de liquide et posée à plat; la région sus-ombilicale est rendue encore plus saillante par le météorisme gastro-intestinal. La cicatrice ombilicale se déplisse peu à peu, se retourne comme un doigt de gant, et fait une saillie digitiforme et réductible où l'épanchement n'est plus retenu que par la peau et la séreuse accolées.

A la partie inférieure de l'abdomen, on peut voir se dessiner un réseau de gros cordonnets noueux, clairs et presque transparents, anastomosés entre eux, et que Hanot (4) considérait comme des varices lymphatiques cutanées abdominales. Je crois qu'il ne s'agit là que de vergetures par surdistension de la paroi, avec infiltration œdémateuse prédominant à leur niveau, là où fait défaut la résistance du réseau élastique dermique rupturé.

(1) H. Rendu. *Leçons de clin. méd.*, 1890. *Congestion hépatique et cirrhose*, t. II, p. 17.
(2) H. Presle. Thèse de Paris, 1892.
(3) Potain. Influence du froid dans la production de l'ascite au début de la cirrhose hépatique. *Semaine méd.*, 1888, p. 9.
(4) V. Hanot. *Ier Congrès de méd. intern.*, Lyon, octobre 1894.

A la palpation, l'abdomen est partout dur et tendu, difficilement explorable. La percussion délimite deux zones concentriques, dont les rapports sont caractéristiques. Au centre de l'abdomen, autour et surtout au-dessus du nombril, existe une large sonorité médiane, arrondie, presque tympanitique; tout autour, et plongeant jusque dans les flancs, se trouve, au contraire, une large matité circonférentielle qui atteste la présence du liquide. Cette présence est encore mieux prouvée par la recherche de la fluctuation transmise : une main, étant mise à plat sur l'un des flancs, perçoit la sensation de flot ondulant provoquée par une série de petites percussions faites sur le côté opposé de l'abdomen.

L'ascite cirrhotique est libre, facilement déplaçable; quand on modifie le décubitus du malade, les parties sonores deviennent mates, et réciproquement; toujours, la masse intestinale sonore vient surnager dans la région la plus élevée de l'abdomen, tandis que le liquide, plus lourd, s'accumule dans les parties déclives.

La tension du liquide ascitique, que l'on présume déjà forte par la palpation abdominale, peut s'élever jusqu'à des chiffres qui varient entre 20, 26, et 35 centimètres[1], dépassant ainsi notablement la tension portale. On comprend dès lors et le déplissement de la cicatrice ombilicale, et la compression des veines rénales et cave inférieure.

La *pathogénie de l'ascite cirrhotique* ne permet pas de lui attribuer une cause unique, ni toujours la même; elle relève, suivant les cas, de toute une série de lésions, isolées ou associées, et que nous connaissons déjà. Ces lésions sont intra-hépatiques, occupent les origines ou le tronc de la veine porte, ou sont de nature péritonitique.

Dans le foie, nous connaissons déjà l'endophlébite oblitérante des veines sus-hépatiques (lésion qui joue certainement un rôle capital); la phlébite et périphlébite porte, avec toutes ses conséquences fâcheuses pour l'ampliation et la contractilité du vaisseau; la périhépatite (Rendu) qui peut comprimer le sinus porte ou le tronc commun des veines sus-hépatiques.

Le tronc de la veine porte peut s'oblitérer, par pyléphlébite adhésive (Ch. Leroux), cause immédiate de grande ascite promptement récidivante après la ponction.

Les radicules portes elles-mêmes peuvent être oblitérées par phlébite et périphlébite (Dieulafoy), si bien que tous les segments du tractus sanguin entéro-hépatique peuvent être le point de départ de l'exsudation séreuse.

Une autre cause intervient encore, c'est l'inflammation même du péritoine. Certains auteurs (Potain, Rendu) lui attribuent un rôle pathogénique important, et cela est vrai pour certaines ascites jeunes, médiocrement abondantes, accompagnées d'un peu de sensibilité diffuse du ventre. Mais les faits de ce genre ne sont pas les plus nombreux. Le plus souvent, les lésions péritonitiques sont minimes, nullement en rapport avec l'abondance et la récidive rapide de l'épanchement, elles ne se constatent guère que dans les cas anciens et souvent ponctionnés. Nous ne voyons pas, en outre, les autres variétés de péritonite donner lieu à de pareilles ascites, d'autant plus que dans la péritonite ascitique tuberculeuse, l'état du foie semble souvent le facteur prépondérant de l'épanchement. Il ne faut donc, croyons-nous, attribuer à l'état du péritoine, dans la

(1) A. GILBERT et E. WEIL. *Soc. de biol.*, 11 juin 1899.

pathogénie de l'ascite cirrhotique, qu'un rôle accessoire et d'exception. C'est dans le foie lui-même que siège le grand obstacle.

Les caractères propres de l'ascite peuvent ici donner quelques utiles indications. Dans la règle, le liquide est clair, citrin, et à reflet légèrement verdâtre ; sa densité varie de 1010 à 1016 ; sa réaction est alcaline.

Chimiquement, d'après les analyses de Frerichs, de Reuss, de Runeberg [1], de Halliburton [2], la teneur en matières solides est de 20 à 25 grammes par litre, en matières albuminoïdes de 10 à 20 grammes par litre. Celles-ci se partagent presque également en globuline et en sérine; dans un cas de Halliburton, sur 9,55 d'albuminoïdes pour 1000, il y avait 4,15 de globuline, et 5,42 de sérine ; dans un autre cas, pour 10,21 d'albuminoïdes, 11,14 de globuline, et 9,07 de sérine. La teneur en fibrinogène est si faible qu'elle peut être négligée (F. Hoffmann).

Ajoutons que dans le liquide ascitique on trouve souvent une faible quantité de sucre, d'urée, d'urobiline ; parfois de l'allantoïne; des paillettes, visibles même à l'œil nu, de cholestérine, de la paralbumine et de la métalbumine, fait important à signaler puisqu'on a voulu faire de ces deux derniers corps une caractéristique du liquide des kystes de l'ovaire.

En général, pour un cas donné, le liquide retiré par des ponctions successives demeure à peu près constant dans sa composition (Halliburton).

Histologiquement, on ne trouve que peu ou point d'éléments figurés (leucocytes, cellules épithéliales).

Enfin, le liquide ascitique ne se coagule pas spontanément, ou ne le fait que très lentement et au bout de plusieurs jours quelquefois.

Or, dans les cas où l'ascite relève en tout ou en partie d'un processus péritonitique, les résultats sont tout autres : présence de leucocytes et de cellules d'épithélium péritonéal; coagulation spontanée du liquide; densité de 1018 ou au-dessus (Reuss); élévation considérable de la teneur en matériaux solides et en substances albuminoïdes; ainsi dans un cas de Frerichs de cirrhose compliquée de péritonite légère il y avait par litre 55 grammes de matériaux solides et 42 d'albuminoïdes; dans un cas de Letulle [3], 51 grammes de matériaux solides, et 60 grammes de substances albuminoïdes.

On voit quelles pertes considérables en sels et en albumine subit un organisme à qui l'on retire, parfois à intervalles très rapprochés, jusqu'à 10 et 15 litres de liquide ascitique. Chaque ponction est une véritable saignée albumineuse.

Au cours de la cirrhose atrophique, la reproduction rapide de l'ascite est la règle ; les ponctions s'échelonnent à des intervalles de plus en plus rapprochés, tous les dix ou quinze jours; la quantité du liquide retiré va en augmentant peu à peu, jusqu'à 20 litres chaque fois.

Dans les formes curables, au contraire, hypertrophiques presque toujours, l'ascite même après un certain nombre de ponctions peut, à un moment donné, et en même temps que s'établit une diurèse, rétrocéder et disparaître. Si l'on pèse chaque jour le malade (moyen de beaucoup le plus sûr et le plus sensible pour suivre les variations de l'épanchement) [4], on voit que le poids corporel

(1) Runeberg. *Deut. arch. f. klin. med.*, t. XXXV, p. 266.
(2) Halliburton. *Chemical phys. and path.*, Londres, 1891, p. 342.
(3) Letulle. *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 1886.
(4) A. Chauffard. *Sem. méd.*, 17 juillet 1901.

ne cesse de descendre jusqu'à complète résorption du liquide. Une fois que le malade, dans cette chute ininterrompue, a touché le fond pour ainsi dire, la ligne de poids fait plateau, puis remonte peu à peu à mesure que les forces et l'embonpoint reparaissent. Rien n'est plus démonstratif, à cet égard, que le tracé ci-joint où se trouve inscrit tout le processus de guérison d'une cirrhose hypertrophique avec ascite.

Parallèlement à l'ascite, mais retardant un peu sur elle, apparaît un autre symptôme qui en est comme le complément, et atteste bien le rôle de l'obstruction porte, c'est la *dilatation des veines sous-cutanées abdominales*. On voit apparaître sur la paroi abdominale, et se dessiner bientôt presque en relief, une série de cinq ou six gros troncs veineux, plus ou moins verticaux et parallèles, unis par des anastomoses transversales, et qui de la région xyphoïdienne descendent jusque dans le flanc droit au-dessus de l'arcade crurale. En haut, ces troncs veineux s'abouchent avec les veines épigastriques et mammaires internes également dilatées, en bas ils vont aboutir à la veine iliaque et à la saphène. Dans les cas extrêmes, les veines dilatées peuvent acquérir le volume d'une plume d'oie ou même plus, et former par leurs sinuosités entrelacées une véritable tête de Méduse.

Le cours du sang s'y fait de haut en bas, et le doigt, légèrement appliqué, permet souvent d'y sentir un frémissement continu (Sappey).

Le plus important de ces troncs veineux dilatés est la veine parombilicale (Schiff).

Ce réseau veineux sous-cutané a une grande importance diagnostique, et l'on peut dire que dans aucune autre espèce d'ascite il ne se développe autant que dans l'ascite cirrhotique.

D'autres voies de dérivation viennent encore suppléer la circulation intra-hépatique, et cela sur tout le trajet de la veine porte. A ses origines, dilatation du système de Retzius, c'est-à-dire des anastomoses radiculaires qui se font dans l'épaisseur même des parois intestinales entre la veine porte et la veine cave inférieure; distension également des veines mésaraïques, d'où la fréquence (que l'on a exagérée) des hémorroïdes, chez les cirrhotiques. A l'autre extrémité du système, dilatation des veinules portes accessoires décrites par Sappey dans le ligament suspenseur et le diaphragme, de la veine coronaire stomacale gauche et de ses anastomoses œsophagiennes et phréniques.

Enfin, dans le foie lui-même existent des voies de dérivation, minimes et purement représentatives, à l'état normal; ce sont les *veines sus-hépato-glissoniennes* (Sabourin), c'est-à-dire des veinules qui ramènent dans la veine sus-hépatique le sang provenant des gaines de Glisson porto-biliaires, et communiquent probablement à ce niveau avec les rameaux portes. Ces veines peuvent se dilater, au cours de la cirrhose atrophique, et former une importante voie de dérivation, aussi longtemps que les veines sus-hépatiques restent perméables.

Exceptionnellement, le canal veineux d'Aranzi (qui fait communiquer directement chez le fœtus le sinus porte avec la veine cave inférieure) peut rester perméable, comme dans les cas de Burow, de Leyden[1].

L'importance de ces voies diverses de dérivation est en rapport inverse avec l'ascite, et nous verrons qu'elles ne s'effacent que longtemps après que celle-ci a disparu, dans les cas de cirrhoses dites guéries.

[1] Leyden. *Soc. de méd. int. de Berlin*, 4 mai 1891.

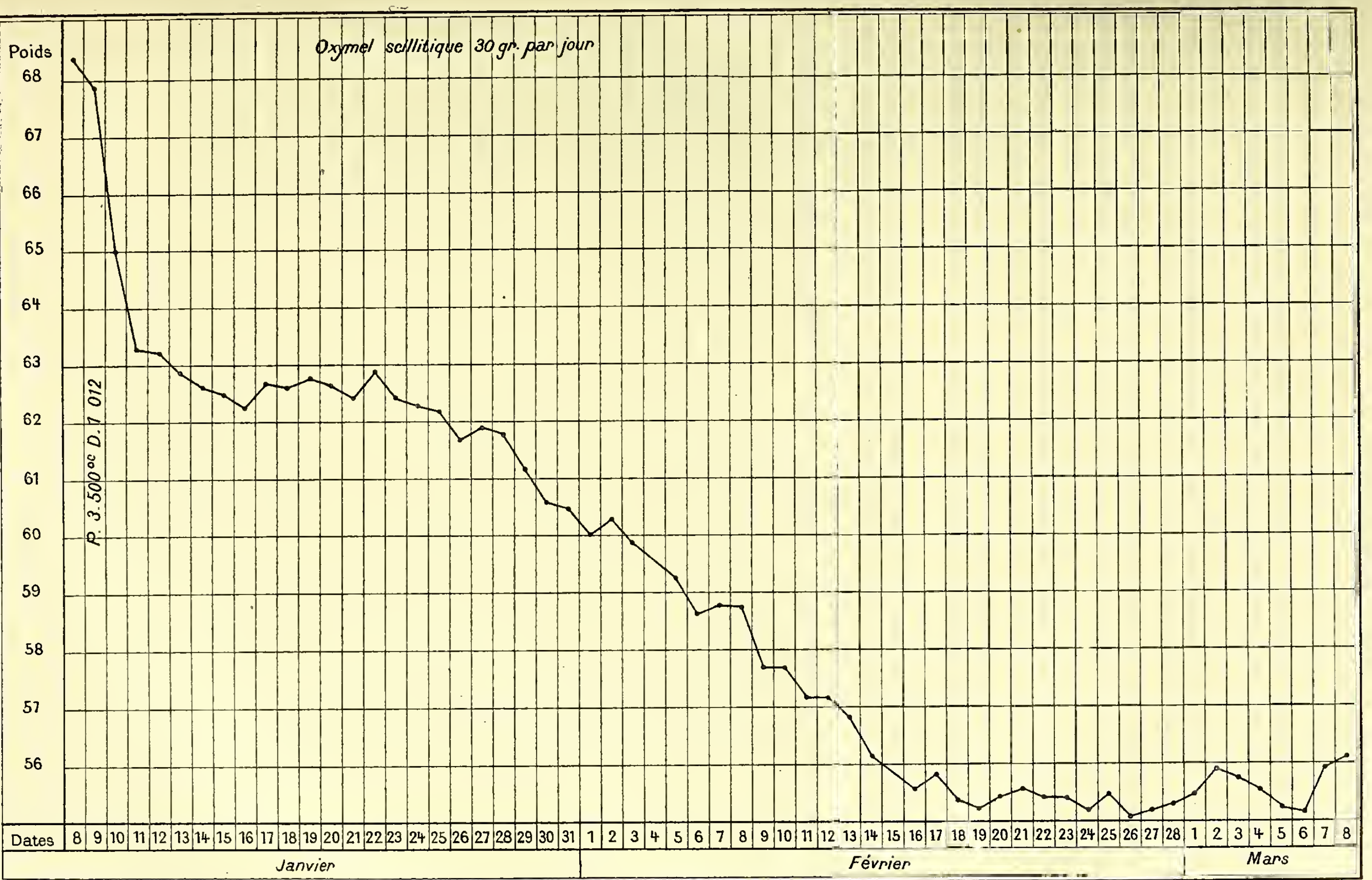


Fig. 14. — Courbe quotidienne du poids corporel dans un cas de guérison spontanée d'ascite cirrhotique.

Pour en finir avec les signes abdominaux des cirrhoses veineuses, il nous reste à signaler l'état du foie et de la rate.

L'*état du foie* est souvent difficile à apprécier avant que la ponction n'ait rendu le ventre souple et dépressible. On peut alors trouver deux états différents de la glande hépatique : tantôt le foie est petit, caché derrière les fausses côtes, et ne donne guère qu'une matité verticale de 7 à 8 centimètres; ce sont les cas les plus fréquents, ceux qui correspondent à la forme *atrophique* de la cirrhose ; tantôt, au contraire, le foie est volumineux, et mesure 12 à 15 centimètres de matité verticale ; il est, de plus, induré, échancré parfois sur son bord tranchant. On a longtemps admis que ce n'était là qu'une phase transitoire, congestive, d'*hypertrophie préatrophique*; il semble bien que ce soit déjà là de la cirrhose, mais sous un type anatomique spécial; la *cirrhose alcoolique hypertrophique*, et les observations modernes ne montrent pas nettement de gros foies scléreux passant peu à peu à l'état de petit foie atrophique. Jusqu'à nouvel ordre, les gros foies de cirrhose veineuse doivent donc être considérés comme formant un groupe à part, dont nous verrons toute l'importance au point de vue du pronostic.

Ces gros foies durs des cirrhoses hypertrophiques peuvent ne s'accompagner ni d'ascite ni de réseau veineux abdominal, et l'on voit combien la symptomatologie est alors restreinte et vague, puisque, en dehors de la constatation directe de l'induration hypertrophique du foie, on peut ne relever que quelques signes chimiques atténués d'insuffisance hépatique; mais, même dans ces cas presque latents, le tableau clinique peut se compléter par l'apparition rapide de l'ascite, ou la survenance d'une grande hémorragie gastro-intestinale.

Quant à la rate, elle est, dans la règle, augmentée de volume, et l'*hypertrophie splénique* forme un des meilleurs signes accessoires de la cirrhose veineuse. Cette hypertrophie peut être énorme (26 sur 15 dans un cas de Bouchard), et l'auscultation de la rate permet alors d'y constater un signe intéressant, le *souffle splénique* de Bouchard, doux, systolique, très analogue au souffle placentaire par son timbre et par son intensité (R. Leudet) [1].

L'hypertrophie splénique n'est cependant pas un signe constant; si elle existe le plus souvent, et cela dès la phase préascitique de la cirrhose, elle peut cependant faire défaut, et la rate est alors petite, indurée par un processus concomitant de splénite interstitielle.

Les *urines* des cirrhotiques ont des caractères très spéciaux. Elles sont toujours rares, au-dessous du litre en général, denses, très acides, d'un rouge orangé, et elles laissent déposer sur les parois et au fond du bocal un épais sédiment uratique, très analogue à de la brique rose pilée.

Chimiquement, ce sont des urines pauvres en urée (Brouardel) et qui peuvent n'en contenir que 8 à 18 grammes en vingt-quatre heures, riches au contraire en acide urique, chargées d'urobiline et parfois de pigment rouge brun, d'où la fréquence de la réaction dite hémaphéique. Assez fréquemment on a constaté de la peptonurie, et très souvent de la glycosurie alimentaire.

Les recherches récentes de Fawitzky [2], portant sur six cas, ont montré que,

(1) R. Leudet. Souffle splénique dans la cirrhose atrophique. *Revue de méd.*, 1890, p. 868. Dans un cas de cirrhose alcoolique à gros foie, Bouchard a vu le souffle splénique durer ns sans se modifier, puis s'atténuer pendant un an et disparaître. *Ass. franç. pour l'av. des sc.*, session de 1891.

(2) Fawitzky. *Deut. archiv. f. klin. Med.*, t. XLV, p. 429.

en somme, les échanges azotés, exprimés en pourcentage chez le cirrhotique, se rapprochent beaucoup des chiffres obtenus chez l'homme sain soumis à l'alimentation mixte. L'assimilation de la soude alimentaire reste inaltérée, et 84 à 94 pour 100 de l'azote alimentaire ingéré est absorbé. Le chiffre quotidien de l'urée pourrait varier dans des limites très étendues, de 14 à 45 grammes, 25 à 30 en moyenne; de même pour l'acide urique, qui oscille entre un maximum de 2 grammes et un minimum de 0,50 par jour.

L'azote total des matières extractives allait en moyenne de 1 gr. 3 à 1 gr. 5 par jour, s'élevant rarement jusqu'à 5 grammes. Quant à l'AzH^3 urinaire, il était toujours augmenté aussi bien d'une façon relative qu'absolue, fait déjà noté par Hallervorden.

Cet état des urines, au cours de la cirrhose veineuse, est d'autant plus important à connaître qu'il a souvent un rapport direct avec le syndrome clinique. Que le taux des urines baisse à un demi-litre et même au-dessous, et des manifestations d'auto-intoxication apparaîtront, sous forme de céphalalgie, de diarrhée, de vomissements bilieux, ou même de subdélire avec sécheresse de la langue (Lancereaux).

En rapport avec l'absence habituelle de la biliverdine dans l'urine, il faut noter que dans la cirrhose atrophique il n'y a pas, en général, d'ictère. Les fèces sont souvent peu colorées, et il semble y avoir *hypocholie pigmentaire*, mais sans résorption biliaire ni ictère vrai, tout au plus la teinte de l'ictère hémaphéique. Cette règle n'a cependant rien d'absolu, et, pour certains auteurs, l'ictère serait moins exceptionnel qu'on ne l'a dit, soit qu'il débute brusquement, soit qu'il s'installe par une série de poussées successives. Ses conditions pathogéniques sont, du reste, assez variables, qu'il s'agisse d'angiocholite, ou parfois d'adénite sous-hépatique avec compression des gros troncs biliaires.

La *nutrition générale* du cirrhotique est bientôt profondément troublée. Son teint terreux et variqueux, l'émaciation de la face, des membres supérieurs et inférieurs, font un contraste frappant avec le volume énorme de l'abdomen. Puis un œdème, à la fois mécanique et cachectique, envahit et distend les membres inférieurs, le scrotum, la paroi abdominale, qui se couvre de vergetures blanches et saillantes, la région lombaire. Ces œdèmes, de la moitié inférieure du corps, sont une nouvelle cause de grande gène; ils peuvent, en outre, devenir le point de départ d'érosions lymphangitiques et septiques, d'érysipèles infectieux.

Enfin les autres organes sont le siège de troubles fonctionnels variés et de lésions secondaires qui viennent aggraver la marche des accidents.

Le cœur est, chez les cirrhotiques, souvent en imminence d'asthénie, moins par le fait de la lésion hépatique que de l'alcoolisme. Le pouls est mou et souvent en hypotension. Les cavités droites du cœur peuvent se laisser distendre, et contribuer ainsi à l'asphyxie terminale.

Plus récemment, A. Gilbert et M. Garnier [1] ont insisté sur cet abaissement de la tension artérielle qui peut osciller entre 15 et 10 centimètres de Hg, et est encore plus prononcé après les ponctions. Ces auteurs attribuent à un état d'anémie séreuse cette hypotension consécutive à la paracentèse; je crois qu'elle s'explique mieux par la décompression brusque, après ponction,

[1] A. Gilbert et M. Garnier. *Presse méd.*, 1899, p. 57.

des gros troncs veineux de l'abdomen, veine porte, veine cave et veines rénales, d'où accumulation du sang dans tout ce réseau et hypotension artérielle.

Les poumons se congestionnent et présentent aux deux bases de nombreux râles sous-crépitants, humides et inégaux, dus souvent, en grande partie, à l'œdème pulmonaire.

Les plèvres elles-mêmes peuvent être atteintes, et cela surtout sous forme de *pleurésie droite*. L'épanchement peut être séreux (1), ou hémorragique (2), et s'installe souvent d'une façon tout insidieuse, presque sans fièvre et sans point de côté. Les fausses membranes de la plèvre peuvent être épaisses, riches en néo-vaisseaux, et cette pachypleurite hémorragique est le point de départ de l'épanchement sanglant.

Mais dans nombre de cas, le caractère hémorragique du liquide reconnaît pour cause une tuberculose surajoutée du poumon ou de la plèvre; exceptionnellement, le traumatisme de la ponction peut contribuer à rendre sanglant un épanchement primitivement séreux (3).

La localisation élective sur la plèvre droite est due à la propagation de la périhépatite cirrhotique; mais la plèvre gauche peut aussi être intéressée, et le cas classique de cirrhose de Laënnec était un fait de « pleurésie hémorragique gauche avec ascite, etc. ».

Enfin, les fonctions digestives sont toujours profondément troublées : on constate de l'anorexie, du catarrhe gastro-intestinal, avec météorisme, diarrhée à répétition alternant avec de la constipation, fétidité des fèces.

Le chimisme fécal peut lui-même être troublé, et déceler une entrave plus ou moins profonde apportée à l'assimilation des graisses. Dans trois cas de cirrhose veineuse Ferranini (4) a constaté une insuffisance de la lipolyse intestinale, un abaissement, dans les fèces, du taux des graisses saponifiées.

IV

La fin naturelle de la cirrhose atrophique, pourrait-on dire, c'est la mort dans le marasme, par le progrès croissant de l'ascite, des œdèmes, de l'inanition, par les pertes aussi que font subir à l'organisme des ponctions de plus en plus nombreuses et rapprochées.

D'autres évolutions terminales sont possibles, abstraction faite des cas où une guérison apparente survient; et c'est alors à une auto-intoxication complexe que succombent les malades. Tantôt c'est l'urémie hépatique, avec son cortège de céphalée, de myosis, d'oligurie, de vomissements, de subdélire, d'hypothermie et de coma; tantôt ce sont des accidents d'ictère grave secondaire, avec passage du pigment biliaire ou des pigments modifiés dans les urines, hémorragies multiples, état typhoïde et adynamique, réaction fébrile variable, subdélire et rêvasseries, coma terminal.

Mais dans ces faits d'ictère grave terminal, un nouveau facteur est intervenu,

(1) Lecorché et Talamon. *Études méd.*, 1881, p. 307.
(2) G. Jean. *De la pleurésie hémorragique au cours de la cirrhose alcoolique* (6 cas). Thèse de Paris, 1891.
(3) F. Barjon et L. Henry. Des épanchements hémorragiques au cours des cirrhoses du foie. *Lyon méd.*, 19 juin 1898.
(4) Ferranini. *Riforma medica*, 31 octobre 1900.

c'est l'*infection biliaire*. A la phase aseptique de la cirrhose a succédé la phase infectieuse, avec dégénérescences nécrobiotiques des cellules hépatiques, infection biliaire monobactérienne ou polybactérienne (E. Dupré, obs. V et VI).

Enfin, d'autres complications graves peuvent survenir, qui modifient ou terminent brusquement l'évolution morbide; ce sont notamment les hémorragies et les complications péritonitiques.

A. Les *hémorragies* sont des plus habituelles au cours des cirrhoses alcooliques, et cela à tous les degrés d'intensité, et sous toutes les formes.

La plus commune de toutes, c'est l'épistaxis, surtout par la narine droite, disait Galien; il s'agit rarement d'épistaxis abondantes, plus souvent d'un suintement sanglant qui se reproduit à maintes reprises, souvent au moindre attouchement ou même en se mouchant.

Parmi les autres petites hémorragies, signalons l'état fongueux et saignant des gencives, les taches de purpura cutané, les ecchymoses péritonéales avec parfois ascite sanglante, ou même hématomes du péritoine (Dejerine)[1], les hémoptysies (L. Galliard).

Mais la grande hémorragie des cirrhotiques, celle qui peut les tuer en quelques instants, c'est l'*hémorragie gastro-intestinale*, l'hématémèse ou le melæna. Elle a donné lieu récemment à d'importantes recherches.

C'est souvent au seuil même de la cirrhose, à la période préascitique[2], que survient l'hémorragie. Chez un sujet sain en apparence, ou présentant à peine quelques troubles dyspeptiques, survient brusquement une grande hématémèse, le malade vomit le sang à pleine cuvette, et peut succomber à ce premier assaut, comme dans un cas que j'ai observé. Les accidents peuvent s'arrêter, pour reprendre de nouveau, et tuer ainsi le malade en trente-six à quarante-huit heures (Debove), ou disparaître pour des mois, ou même des années, jusqu'au moment où le syndrome cirrhotique est définitivement constitué.

En même temps que l'hématémèse, ou isolément, le sang peut s'épancher dans l'intestin, et, suivant l'abondance de l'hémorragie, être rendu à l'état de melæna, ou rutilant comme dans l'ulcère du duodénum.

Dans la règle c'est en plein cours de cirrhose confirmée qu'apparaissent les gastro-entérorragies, parfois dans les formes de cirrhose sans ascite, ou d'origine non alcoolique, le plus souvent dans des cas types de cirrhose de Laënnec. On a vu parfois une hémorragie mortelle par rupture des veines œsophagiennes se produire immédiatement après la paracentèse du ventre[3], probablement à cause de la modification brusque que subit la tension intra-abdominale.

Mais le résultat de ces hémorragies gastro-intestinales n'est pas toujours aussi funeste, et peut-être même, dans quelques cas, l'hémorragie améliore-t-elle le pronostic de la cirrhose; dans trois cas de Klemperer[4] on vit, après hématémèse, l'ascite disparaître et l'état général s'améliorer.

La première explication qui ait été donnée de ces hématémèses de la cirrhose a été exposée en 1877 par Dussausay; il les attribue à la rupture de varices œsophagiennes. Et, de fait, dans un certain nombre d'observations, on a trouvé les veines œsophagiennes variqueuses et ulcérées en un ou plusieurs

(1) DEJERINE. *Bull. Soc. anat.*, 1878.
(2) EHRARDT. *Des hémorrh. gastro-intest. profuses dans la cirrhose et dans diverses maladies du foie*. Thèse de Paris, 1891.
(3) EWALD. *Berl. klin. Woch.*, 6 juin 1892.
(4) KLEMPERER. *Soc. de méd. int. de Berlin*, 4 mai 1891.

points ; rien de plus évident, en pareil cas, que la pathogénie du vomissement sanglant.

Mais, dans nombre d'autres cas, ou bien il n'y avait pas de varices œsophagiennes, ou bien celles-ci n'étaient pas rompues. Il en était ainsi dans onze observations sur quatorze réunies récemment par Debove et Courtois-Suffit [1].

Il faut donc ici recourir à une autre explication. Or tous les auteurs qui ont étudié récemment la question ont été frappés de ce fait que, très fréquemment, c'était au cours de cirrhoses non accompagnées d'ascite que survenaient les hématémèses. Comment l'expliquer? Quand on trouve, à l'autopsie, des varices œsophagiennes, on peut admettre avec Leyden [2], Stacey Wilson et J. Ratcliffe [3], R. Saundby [4], que l'ascite sert jusqu'à un certain point de régulateur, de tuteur de la circulation veineuse abdominale, par la compression qu'elle exerce sur les veines dilatées du mésentère, de l'estomac. Si cette contre-pression fait défaut, les veines se laissent forcer, jusqu'au moment de la rupture ulcéreuse.

D'autre part cependant, les varices œsophagiennes ne sont pas l'apanage exclusif de la cirrhose, et Letulle [5] a montré que l'alcoolisme chronique à lui seul, et indépendamment de toute sclérose hépatique, pouvait les déterminer.

Restent les cas où il n'y a pas de varices œsophagiennes, ou bien où celles-ci ne sont pas rompues. Force est alors d'admettre, avec Debove et Courtois-Suffit, qu'il s'est fait une vaso-dilatation subite et énorme dans tout le système porte, que le foie induré et ayant perdu de son élasticité ne suffit plus au libre écoulement du sang dans la veine cave. Dès lors, ou bien il se produit une rupture de vaisseaux déjà altérés dans leur structure par l'alcoolisme, du tronc même de le veine porte dans quelques cas ; ou bien les capillaires cèdent sur un grand nombre de points, l'exhalation sanguine se produit comme dans une hémorragie en nappe, et sans que l'autopsie révèle des lésions vasculaires constatables.

Ainsi s'expliquent, probablement, les hématémèses à répétition, congestives plutôt qu'ulcéreuses, et l'on comprend combien il peut être souvent malaisé de les différencier des hémorragies dues à l'ulcère simple de l'estomac ou du duodénum.

D'autre part, bien des conditions adjuvantes peuvent contribuer à faire apparaître ou se prolonger les hémorragies des hépatiques : lésions du plasma cruorique et diminution de la coagulabilité du sang ; altération et fragilité des réseaux capillaires résultant de l'auto-intoxication progressive des cirrhotiques ; action sur les centres vaso-dilatateurs, ganglionnaires ou médullaires, de toxines intestinales que le foie malade est devenu impuissant à arrêter ou neutraliser [6]. Ce n'est qu'en essayant de tenir compte de toutes ces données que l'on peut interpréter la pathogénie très complexe de cette grave complication des cirrhoses.

B. Les *processus péritonitiques* qui peuvent survenir au cours des cirrhoses

(1) DEBOVE et COURTOIS-SUFFIT. *Soc. méd. des hôp.*, 17 octobre 1890.
(2) LEYDEN. *Soc. de méd. int. de Berlin*, 4 mai 1891.
(3) S. WILSON et J. RATCLIFFE. *Brit. med. journ.*, 1890, p. 1459.
(4) R. SAUNDBY. *Ibid.*, p. 1457.
(5) LETULLE. *Soc. méd. des hôp.*, 17 octobre 1890.
(6) A. GAUTHIER. *Des hémorragies gastro-intestinales dans les cirrhoses du foie.* Thèse de Lyon, décembre 1895.

veineuses sont de divers ordres, abstraction faite de la péritonite fibreuse diffuse que nous avons déjà signalée.

Dans quelques cas, c'est une péritonite aiguë, fibrino-purulente et septique (Lecorché et Talamon), soit qu'il y ait eu infection opératoire au moment d'une ponction, ou que les germes intestinaux aient pu, à un moment donné, venir infecter le péritoine.

Mais tout autrement fréquents sont les faits où la cirrhose alcoolique se complique de *péritonite tuberculeuse*; Lancereaux, Rendu, Tapret ont noté des faits de ce genre, et Delpeuch [1] en a proposé l'interprétation très plausible que voici.

L'alcoolisme, par lui-même, a une action irritante sur les séreuses, et la péritonite chronique simple accompagne souvent la cirrhose; mais il est en même temps une grande cause de réceptivité organique pour l'infection bacillaire. Vienne une occasion de tuberculisation pour le cirrhotique alcoolique, et celui-ci greffera une péritonite tuberculeuse sur sa cirrhose; soit qu'à l'autopsie on trouve des lésions de bacillose fibreuse ou crétacée des sommets, ou une granulie récente, ou que toute autre lésion tuberculeuse fasse défaut.

Ces péritonites tuberculeuses d'alcooliques sont essentiellement fibreuses, tendant bien plus à la sclérose qu'à la caséification.

Quand la tuberculose est d'emblée péritonéale, c'est bien certainement dans le tube digestif, même en l'absence de lésions intestinales, qu'il faut chercher la porte d'entrée de l'infection. Dobroklonsky [2] a montré que des bacilles introduits dans l'intestin du cobaye peuvent, sans lésion ni chute de l'épithélium, traverser la muqueuse et gagner les lymphatiques et les ganglions. Tchistovitch [3] a constaté de même que les bacilles progressent à travers la muqueuse intestinale, de la surface à la profondeur, et que ce sont les leucocytes qui les charrient dans cette immigration vers les voies lymphatiques.

Quoi qu'il en soit de ces différents modes pathogéniques, la péritonite tuberculeuse intercurrente vient singulièrement modifier l'évolution clinique de la cirrhose.

Le ventre devient douloureux, spontanément ou à la pression il est parcouru par des coliques sourdes, et les contractions intestinales peuvent même parfois devenir perceptibles à la vue et à la palpation. La paroi abdominale devient blanche, œdémateuse et miroitante: l'ascite perd de sa mobilité; des sueurs locales se produisent. Après ponction, on constate de l'empâtement, de la crépitation péritonitique, des masses profondes et bosselées d'épiploïte tuberculeuse.

En même temps surviennent des vomissements, de la diarrhée, de la fièvre hectique, des sueurs profuses; le facies devient consomptif, et le marasme croissant entraîne bientôt la mort.

Rien n'est plus commun, du reste, que de voir la tuberculose se greffer sur l'organisme affaibli et devenu réceptif du cirrhotique. Sur une statistique de 218 autopsies de cirrhose, Lancereaux [4] relève 85 fois des lésions tuberculeuses, atteignant 47 fois les poumons, 26 fois les poumons et le péritoine,

(1) A. Delpeuch. *Essai sur la péritonite tuberculeuse de l'adolescent et de l'adulte.* Thèse de Paris, 1883.
(2) Dobroklonsky. *Congrès de la tub.*, 1888. p. 205.
(3) Tchistovitch. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, mai 1889.
(4) Lancereaux. *Maladies du foie et du pancréas*, 1899, p. 302.

12 fois le péritoine seul. C'est donc là une complication grave de la cirrhose alcoolique.

C. **La durée des cirrhoses alcooliques** est très variable, et l'on peut distinguer trois ordres de faits.

Dans la *forme vulgaire non compliquée*, la durée moyenne de l'évolution clinique ne dépasse pas de 1 à 2 ans. Si les accidents sont plus prolongés, ils aboutissent souvent à une guérison apparente, et relèvent d'une forme anatomique spéciale, la cirrhose alcoolique hypertrophique.

Exceptionnellement, la maladie peut être étonnamment longue; dans un cas de Castaigne [1], la cirrhose a duré 25 ans; elle débute cliniquement en 1892, et nécessite trois ponctions; en 1874, grande hématémèse, et une ponction de six litres; en 1894, ictère chronique et début de cachexie; en 1896, accidents terminaux; à l'autopsie, cirrhose atrophique typique, mais avec perméabilité conservée et dilatation considérable de la veine ombilicale, et peut-être cette disposition anatomique anormale explique-t-elle en partie la longue survie de la maladie.

Dans la *forme vulgaire abrégée* une complication subite et fortuite peut venir hâter le dénouement; les malades meurent plus ou moins rapidement d'hémorragie gastro-intestinale, de pleurésie, de broncho-pneumonie, de granulie ou de péritonite tuberculeuse.

Reste une dernière catégorie de faits, signalés par Hanot [2], par Debove [3], et qui méritent le nom de *cirrhoses à marche aiguë*. Ici c'est dans un délai de 2 à 6 mois que les malades sont emportés, avec un processus fébrile subaigu, des douleurs abdominales, une ascite précoce, de l'œdème des membres inférieurs et supérieurs du subictère, des hémorragies des muqueuses ou des téguments; la cachexie est rapide, et se termine par l'affaissement cérébral, l'hypothermie et le coma.

A l'autopsie, c'est bien d'une cirrhose bi-veineuse qu'il s'agit, mais de plus les cellules hépatiques sont profondément altérées, en pleine désintégration granulo-graisseuse.

C'est là, dans la lésion cellulaire, qu'il faut chercher la cause de cette évolution insolite et précipitée. « Dans les cirrhoses, dit Hanot, au point de vue anatomo-pathologique, le diagnostic est lié à la topographie de la néo-formation conjonctive, le pronostic à l'état de la cellule hépatique. »

Cette évolution si spéciale de la cirrhose alcoolique ne se montre pas toujours telle dès le début, et une cirrhose vulgaire peut, sous l'influence d'une cause occasionnelle, toxique par exemple, tourner court brusquement vers les accidents aigus. J'ai vu ainsi un cirrhotique vulgaire être emporté en six semaines par des accidents aigus, à l'occasion d'une intoxication iodique provoquée par quelques doses de 1 gramme d'iodure de potassium, le rein étant sain cependant.

Si je rappelle ce fait, c'est pour montrer à quel point la cellule hépatique d'un cirrhotique peut être facilement vulnérable, et que, même dans les cas de ce genre où il a été si préconisé, l'iodure de potassium ne doit être donné qu'avec infiniment de ménagement et de réserve.

Dans d'autres cas, une infection intercurrente, un érysipèle, par exemple,

(1) J. Castaigne. *Bull. de la Soc. anat. de Paris*, 1897, p. 94.
(2) Hanot. *Arch gén. de méd.*, 1882.
(3) Debove. *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 1887, p. 333.

ou une poussée d'infection biliaire aiguë, vient abréger le cours de la cirrhose, et l'on peut parfois à l'autopsie, comme dans un cas de Eichorst (¹), distinguer des lésions anciennes, lentes ou même ignorées, les lésions aiguës terminales.

V

Aux formes de cirrhoses veineuses que nous venons de décrire on a, dans ces dernières années, voulu ajouter d'autres variétés, différenciées au nom de l'étiologie, de l'anatomie pathologique et de la clinique. Peut-être ce travail de subdivision a-t-il été un peu hâtif et excessif, et nous ne pensons pas qu'il y ait, pour le moment, intérêt à le pousser trop loin. Deux catégories de faits méritent cependant d'être signalées.

Le nom de *cirrhose de Budd* a été donné par Hanot (en souvenir de la première mention faite par cet auteur anglais, en 1857, des cirrhoses du foie d'origine dyspeptique) aux scléroses du foie dues, en dehors de tout alcoolisme, à l'auto-intoxication d'origine intestinale. Les travaux de Hanot et de Boix (²) en ont établi les caractères.

Cliniquement, d'après Boix, la maladie est constituée par une hypertrophie du foie lisse, égale, sans saillies ni bosselures, à bord un peu épaissi ; le parenchyme hépatique est d'une dureté remarquable et presque ligneuse. Comme symptômes négatifs, on constate que la rate n'est pas augmentée de volume, qu'il n'y a ni ascite, ni réseau veineux abdominal, ni ictère, à peine parfois un peu d'ictère hémaphéique avec urobilinurie.

Cette symptomatologie si réduite évolue chez des sujets indemnes d'alcoolisme ou de tare infectieuse, mais atteints depuis longtemps de troubles dyspepsiques, avec ou sans dilatation de l'estomac.

Dans la seule autopsie rapportée par Boix, on constata une hépatite interstitielle diffuse généralisée, à tendance monocellulaire.

Enfin, comme confirmation expérimentale, nous avons déjà cité les scléroses obtenues par Boix avec les acides gras, par Rovighi avec l'indol, le scatol et le phénol, par Inghilleri avec des produits de fermentations gastriques anormales chez des dilatés hypochlorhydriques.

Tous ces faits sont très intéressants, et le côté expérimental de la question ne paraît passible d'aucune objection. Mais le type clinique reste discutable, peu confirmé par les observations ultérieures, d'une rareté, en tout cas, qui étonne si on la compare au si grand nombre des faits dans lesquels les conditions étiologiques voulues sont réunies. Que de gastropathes dilatés, stagnants, avec fermentations organiques secondaires, que d'ulcérés ou de cancéreux gastriques, et combien peu, cependant, de ces soi-disant cirrhoses dyspeptiques ! Là est le point faible de la doctrine, celui qui inspire encore des réserves sur la légitimité de ce nouveau type de sclérose hépatique.

Mieux établi semble un autre groupe de faits que l'on désigne, dans leur ensemble, sous le nom de *maladie de Banti*, et qui se rattachent à ce que j'ai proposé d'appeler les *hépatites d'origine splénique* (³).

(¹) H. Eichorst. *Virchow's Arch.*, 1897, p. 339.
(²) Hanot et Boix. *Congrès int. de méd.*, Rome, mars 1894. — E. Boix. Thèse de Paris, juillet 1894.
(³) A. Chauffard. Les hépatites d'origine splénique. *Semaine méd.*, 24 mai 1899. — *Traité de pathol. génér. de Ch. Bouchard,* t. V, octobre 1900, p. 14.

Ici encore la cirrhose du foie n'est qu'une détermination viscérale secondaire, et, chronologiquement, la lésion primitive est splénique.

D'après Banti, la maladie commence par une période d'anémie, ou préascitique, pouvant durer jusqu'à deux à quatre ans, avec hypoglobulie et splénomégalie progressive ; la rate devient énorme, dure et lisse ; puis apparaissent des troubles intestinaux et urinaires, de l'urobilinurie.

Plus tard, commence l'étape cirrhotique, si, d'après Banti, le processus n'est pas enrayé par l'ablation de la rate. L'ascite apparaît, évolue comme les ascites cirrhotiques vulgaires, la rate restant aussi volumineuse ; le malade meurt cachectique, après un plus ou moins grand nombre de ponctions, et l'autopsie montre une cirrhose atrophique typique, avec splénomégalie indurée et endophlébite de la veine splénique.

De nombreux cas de ce genre ont été publiés en Italie par Banti, Bonardi, Rinaldi [1].

A la maladie de Banti ont été également rattachés des cas de cette variété de cirrhose décrite en 1880 par Galvagni, sous le nom d'hépatite interstitielle flasque, dont Ughetti et Mazotti ont publié des observations. Dans le fait de Finzi [2], la splénomégalie était primitive, et la rate pesait 5 kilogr. ; le foie était atrophié, flasque, granuleux, avec cirrhose embryonnaire jeune, et infiltration granulo-graisseuse des cellules hépatiques ; en somme, hépatite diffuse, plutôt que cirrhose vraie, au cours d'une énorme splénomégalie.

Tous ces faits semblent former un groupe assez homogène de *cirrhoses veineuses métasplénomégaliques*, très analogues, comme nous le verrons, à certaines cirrhoses biliaires. Ils se rattachent à cette grande question des rapports réciproques de la rate et du foie au point de vue de leurs lésions respectives, question très complexe, pleine encore d'incertitudes, et qui assurément n'est pas justiciable d'une même solution dans tous les cas.

La clinique aussi bien que l'expérimentation [3] démontrent l'existence de lésions hépatiques d'origine splénique, et pour d'autres cas la filiation inverse ne semble pas moins légitime. C'est une question à reprendre dans son ensemble, et en dehors de tout parti pris, pour les cirrhoses aussi bien que pour une série d'autres lésions hépatiques.

VI

Le **pronostic** des cirrhoses alcooliques du foie a longtemps été considéré comme constamment mauvais ; une fois la période ascitique arrivée, il n'y avait plus guère à espérer la guérison.

Cependant, dès 1852, Monneret publiait un cas de cirrhose atrophique « guérie contre toute attente », et l'exactitude du diagnostic était vérifiée, le malade étant mort de pneumonie.

En 1874, Leudet, dans une leçon consacrée « à la curabilité de la cirrhose du foie consécutive à l'abus des boissons alcooliques », rapportait trois nouveaux faits, dont un au moins indiscutable.

(1) Scipion Rinaldi. *Riforma medica*, juillet 1897, p. 4, 16, 27. Travail d'ensemble avec bibliographie.

(2) Giuseppe Finzi. *Riforma medica*, janvier 1897, p. 261 et 272.

(3) A. Chauffard et J. Castaigne. *Lésions expérimentales du foie d'origine splénique.* — *Arch. de méd. expérim.*, mai 1901, p. 321.

Semmola (1), en 1879, affirmait la curabilité par le régime lacté rigoureux de la cirrhose du foie, mais cela exclusivement quand le foie est hypertrophié et dépasse les fausses côtes. Il y avait là deux éléments nouveaux introduits dans le débat : l'action curative de la diète lactée, et la distinction, au point de vue du pronostic, des cirrhoses alcooliques à gros foie et à petit foie.

Quelques années plus tard, la question était reprise dans la thèse de Ribeton (1885), et surtout dans une longue et importante série de communications faites de 1886 à 1889 à la Société médicale des hôpitaux de Paris. Dès lors, les matériaux cliniques affluent et peuvent se ranger en plusieurs catégories.

A. Un cirrhotique alcoolique avéré est mis à la diète lactée, la diurèse s'établit, et l'ascite, récente encore et non ponctionnée, disparaît en 15 ou 20 jours (Troisier) ; ou bien c'est par l'intestin, et avec les drastiques, que se fait la déplétion séreuse (R. Moutard-Martin).

B. Plus rarement, c'est au cours d'une vieille cirrhose que la guérison est obtenue, et cela véritablement contre toute attente. Ainsi un malade de Troisier avait en 9 mois perdu 165 litres d'ascite, par 18 ponctions. Alors que l'ascite continuait à se reproduire, survient une grande diurèse de plusieurs jours, l'ascite se résorbe, et l'état général s'améliore assez pour que le malade se croie guéri depuis plusieurs mois.

Et ce sont bien là de vraies cirrhoses atrophiques, puisque, dans plusieurs cas au moins, l'autopsie pratiquée fortuitement un peu plus tard a permis de vérifier l'exactitude du diagnostic (cas de Monneret, de Dujardin-Beaumetz, de Guyot, etc.). Du même coup, on a pu constater que ce qu'il y avait de guéri, dans ces cas exceptionnels, ce n'était pas la *lésion*, c'était uniquement le *syndrome cirrhotique* ; si bien que, parler de la *curabilité de la cirrhose alcoolique*, c'est parler de la *curabilité des symptômes cirrhotiques* (A. Gilbert(2)), et même presque d'un seul symptôme, l'*ascite*. Chez aucun de ces malades soi-disant guéris nous ne savons en effet ce qu'étaient devenues les fonctions chimiques du foie, l'uréogénie, la chromogénie, l'arrêt du sucre et des poisons, la toxicité urinaire. Il y avait donc bien *guérison apparente*, nous ne pouvons dire qu'il y eût *guérison réelle*.

Ce qui le prouve mieux, c'est que ces soi-disant guérisons ne sont souvent que des phases temporaires de rémission. Un malade de Troisier, atteint de cirrhose alcoolique avérée depuis 6 ou 7 ans, présente une première rémission qui dure 4 ans, puis une reprise des accidents suivie actuellement d'une nouvelle guérison apparente.

Chez un de mes malades, guéri après six ponctions pratiquées au cours d'une cirrhose alcoolique hypertrophique, les fonctions chimiques du foie étaient redevenues normales, et l'élimination du bleu continue; mais dès que quelques excès alcooliques étaient faits de nouveau, l'élimination du bleu redevenait intermittente, si bien que ce foie, en apparence guéri, restait en état de fragilité et d'imminence morbide.

En même temps que l'ascite disparaît, le réseau veineux sous-cutané s'affaisse peu à peu, puis s'efface, les fonctions digestives s'améliorent, les forces reviennent avec l'embonpoint.

Il est en revanche un symptôme parfois longuement persistant, c'est la splé-

(1) SEMMOLA. *Journal de thérap. de Gubler*, 10 et 25 octobre 1879.
(2) A. GILBERT. De la curabilité et du traitement des cirrhoses alcooliques. *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 19 avril 1890.

nomégalie ; chez un de mes malades guéri de son ascite, la rate a continué longtemps encore à rester grosse (12 centimètres sur 16) et à présenter un souffle splénique très net. Ce double fait que la rate est déjà tuméfiée avant l'ascite, et le reste alors que celle-ci a disparu, nous montre que la splénomégalie n'est pas toujours en rapport direct avec l'obstruction porte ; il y a là un point de physiologie pathologique qui nous est encore mal connu.

Pour expliquer la curabilité, dans certains cas, de l'ascite cirrhotique, plusieurs théories ont été émises.

Si l'ascite guérit, a-t-on dit, c'est qu'elle relève moins de l'obstruction veineuse intra-hépatique que d'un processus péritonitique localisé ou diffus (Leudet, Letulle), ou d'une périphlébite capillaire portant sur les rameaux d'origine de la veine porte (Dieulafoy) ; ou bien il faut admettre que la prolifération conjonctive intra-hépatique a rétrocédé, sans passer à l'état de tissu fibreux adulte (Troisier). Est-ce, au contraire, affaire de circulation collatérale vicariante, non pas sous-cutanée, puisque le réseau veineux tégumentaire disparaît, mais viscérale et intra-hépatique ? La multiplicité même de ces hypothèses nous montre tout ce qu'elles ont encore d'aléatoire.

En revanche, il est un fait majeur que toutes les recherches récentes, celles en particulier de Hanot et Gilbert ([1]), mettent en pleine lumière : c'est que le plus grand nombre des cirrhoses alcooliques curables sont *des cirrhoses à gros foie*, si bien que l'on peut dire que *si la guérison est l'exception pour les cirrhoses alcooliques atrophiques, elle est presque la règle pour les cirrhoses alcooliques hypertrophiques*, pourvu naturellement qu'intervienne un traitement méthodique et suffisamment précoce. Les deux tiers des cirrhotiques actuellement cités comme guéris avaient le foie hypertrophié (Hanot et Gilbert) ; sept sur les dix malades cités par Lancereaux étaient dans ce cas.

Rien d'étonnant à cela, puisque nous admettons aujourd'hui que les formes hypertrophiques, atropho-hypertrophiques, répondent à des *lésions compensées*, à des cirrhoses à évolution lente, dans lesquelles l'agression toxique a été assez faible pour permettre au foie de réagir par son double processus de défense, la sclérose et l'hypertrophie glandulaire compensatrice. C'est dans l'intégrité relative et l'hypertrophie vicariante des cellules hépatiques, que se trouve la vraie spécificité de la cirrhose hypertrophique, au point de vue de ses lésions et de son évolution clinique si personnelle.

Du reste, le foie hypertrophié rétrocède rarement avec la guérison de l'ascite, et il semble bien, au moins au point de vue de la physiologie, se séparer nettement de la forme atrophique. Les recherches intéressantes de Surmont ([2]) viennent d'en apporter une preuve : dans la cirrhose alcoolique atrophique les urines sont hypertoxiques et fortement convulsivantes ; dans la cirrhose alcoolique hypertrophique, au contraire, la toxicité urinaire est normale ou diminuée.

Retenons, en tout cas, ce fait capital pour le pronostic, que les cirrhoses alcooliques hypertrophiques sont très souvent curables, alors que les formes atrophiques ne le sont que par exception.

Le **traitement** des cirrhoses alcooliques du foie comporte des indications très précises.

([1]) Hanot et Gilbert. De la cirrhose alcoolique hypertrophique. *Soc. méd. des hôp.*, 27 mai 1890.

([2]) Surmont (de Lille). *Soc. de biol.*, 16 janvier 1892.

Il convient d'abord de réduire au minimum tous les apports irritants au foie : c'est dire qu'il faut supprimer toute boisson alcoolique, tous les aliments épicés, qu'il faut en outre instituer l'antisepsie intestinale méthodique et prolongée. Le régime lacté sera ici un précieux auxiliaire, en même temps qu'il favorisera l'établissement de la diurèse.

Pour hâter la disparition de l'ascite, il faut que celle-ci soit résorbée sous l'influence de pertes abondantes de liquide, et ici deux méthodes peuvent être tentées, suivant que l'on veut recourir à la voie intestinale ou à la voie rénale.

Si l'on veut agir sur l'intestin, les purgatifs drastiques seront employés à doses moyennes et fréquemment répétées; l'eau-de-vie allemande, les pilules aloétiques sont d'un usage classique.

Mais les purgations répétées sont souvent fatigantes et dépriment les malades, elles sont loin en outre de valoir la sécrétion urinaire au point de vue de la dépuration organique, elles éliminent un bien moindre taux de matières extractives et de toxines (Bouchard).

Mieux vaut donc assurément chercher à provoquer la diurèse, en associant au régime lacté l'usage prolongé de préparations diurétiques, telles que l'infusion de genièvre additionnée d'oxymel scillitique et de nitrate et d'acétate de potasse (Millard).

L'urée à haute dose (10 à 20 grammes par 24 heures) a été également employée avec succès, comme diurétique, et sans aucune action toxique ou nocive (Klemperer).

Pour le traitement même de la sclérose, l'usage de l'iodure de potassium est traditionnel, et Lancereaux l'a récemment préconisé de nouveau. Nous avons vu cependant que, dans certains cas, l'emploi de ce médicament pouvait faire plus de mal que de bien, et, par contre, je crois, comme bien des médecins, que son efficacité curative n'est rien moins que démontrée.

En revanche, la médication par le calomel à petites doses compte déjà, depuis peu d'années, de beaux succès. On peut, à l'exemple de Bouchard, donner chaque jour une dose de 1 à 2 centigrammes, ou 3 à 5 centigrammes tous les deux jours, en y joignant l'usage du chlorate de potasse et d'une antisepsie buccale rigoureuse. Il semble que le calomel n'agisse pas seulement comme purgatif léger et comme diurétique, mais qu'il ait aussi une action plus profonde sur le fonctionnement et la nutrition de la glande hépatique, peut-être même sur le tissu de sclérose.

A ces indications d'ordre médical s'en adjoint souvent une autre, d'ordre opératoire, c'est la paracentèse abdominale.

On ne devra pas attendre, pour ponctionner le ventre, que l'ascite soit devenue excessive, et cela pour deux raisons : parce que, avec une grande ascite, l'établissement de la diurèse est particulièrement difficile; et, d'autre part, à cause de l'ampliation trop grande que subissent les parois abdominales qui, une fois forcées, ont peine à recouvrer leur tonicité contentive normale.

On ponctionnera donc dès que l'ascite sera assez abondante pour distendre nettement le ventre, et cela avec toutes les précautions antiseptiques voulues, et après minutieuse exploration du point choisi.

Dans les formes curables de la cirrhose, la paracentèse sera à la fois un soulagement pour le malade et un adjuvant utile du traitement interne. Dans les formes incurables, elle ne sera qu'un palliatif momentané, qui, par la néces-

sité même de sa répétition, devient bientôt une nouvelle cause de spoliation et d'épuisement pour le malade.

Depuis quelques années, une question bien inattendue s'est posée, celle du *traitement chirurgical* de l'ascite cirrhotique, par suture du grand épiploon à la paroi abdominale, pour permettre le rétablissement de la circulation porte par des voies collatérales adventices. Depuis les premières recherches de Talma et les faits de Meulen en 1889, de Schelkly en 1891, Lens en 1892, Drummond et Morison en 1896, Delagénière, Morison, Bossowski, Egon, Neumann, ont apporté des faits authentiques de guérison; en 1899 (¹), sur 8 cas traités, 5 avaient donné un résultat positif, aussi bien au point de vue de la disparition de l'ascite que de l'amélioration de l'état général et de la diminution de la splénomégalie. Chez deux autres des opérés, l'ascite s'était reproduite. Notons qu'un malade opéré et guéri par Schiassi (²) fut pris, après ingestion d'aliments albuminoïdes, d'accidents toxiques analogues à ceux observés chez les chiens porteurs d'une fistule de Eck; le régime de ces malades doit donc être surtout hydrocarboné.

La question est encore à l'étude; mais peut-être la *déviation chirurgicale du sang de la veine porte* est-elle appelée à nous apporter une nouvelle et utile ressource dans le traitement des cirrhoses veineuses du foie.

CHAPITRE XIX

DES CIRRHOSES BILIAIRES

Nous venons de voir comment était justifié le terme de *cirrhoses veineuses* du foie appliqué à certaines hépatites interstitielles; il vise en même temps et le mode d'agression de l'agent pathogène, apporté par la veine porte et allant gagner les veines sus-hépatiques, et la localisation initiale du processus inflammatoire sclérogène.

Les *cirrhoses biliaires*, par opposition aux précédentes, sont celles qui ont leur point de départ dans l'inflammation de tout ou partie des voies biliaires, et évoluent par le processus de la péri-angiocholite scléreuse, les voies sanguines restant saines ou à peu près.

Cette dualité, due tout entière aux travaux de l'École française, est classique aujourd'hui. Elle pourrait se poursuivre même sur le terrain de l'embryogénie hépatique, et l'on pourrait dire que les cirrhoses veineuses évoluent aux dépens des *tissus mésodermiques* du foie, tandis que les cirrhoses biliaires rayonnent autour des invaginations ascendantes *du feuillet interne du blastoderme*; ou, plus simplement, que les premières sont d'origine vasculaire, tandis que les secondes sont des *cirrhoses épithéliales* (Charcot), c'est-à-dire des cirrhoses où la réaction conjonctive est précédée et provoquée par la lésion de l'élément noble, de la cellule hépatique. Celle-ci, en effet, en anatomie patholo-

(¹) *Semaine méd.*, 1899, p. 435.

(²) B. Schiassi. La déviation chirurgicale du sang de la veine porte. *Semaine méd.*, 1901, p. 145.

gique aussi bien qu'en physiologie, est comme le prolongement naturel et l'aboutissant du canalicule biliaire; les deux éléments partagent les mêmes vicissitudes morbides.

Mais toute cirrhose où existent des lésions de l'appareil biliaire n'est pas pour cela une cirrhose biliaire. Ainsi, dans les cirrhoses veineuses les plus typiques, nous avons trouvé au sein des bandes fibreuses des réseaux de pseudo-canalicules biliaires, et, de même, en clinique, nous avons vu que l'ictère au cours de la cirrhose de Laënnec n'était pas rare. C'est pour expliquer ces associations, en proportions variables, de syndromes et de lésions appartenant ou semblant appartenir à des types morbides différents, que l'on a créé le groupe des *cirrhoses mixtes* (Dieulafoy), très justifié en tant qu'il tendait à réagir contre une dichotomie trop rigide.

Mais, en fait, ce qui doit faire ranger une cirrhose dans tel ou tel groupe, c'est moins la considération de la *totalité* de ses symptômes ou de ses lésions, que la notion de son *étiologie* et de son *mode d'évolution*. La classification étiologique, qui serait la classification idéale, n'est encore applicable qu'à un certain nombre de types morbides, et laisse encore un peu dans le doute la place certaine de la cirrhose hypertrophique biliaire. Reste le mode d'évolution des lésions : il est certain qu'il permet, la plupart du temps, de distinguer nettement, aussi bien en anatomie pathologique qu'en clinique, les cirrhoses veineuses des cirrhoses biliaires; et si, parfois, on voit s'ajouter un symptôme inusité ou une lésion d'un autre type, ce n'est qu'à titre secondaire et contingent. La dichotomie, dans son ensemble, reste vraie, à condition de ne pas l'enfermer dans une formule trop inflexible, de distinguer dans chaque cas l'essentiel de l'accessoire.

Ainsi comprises, les cirrhoses biliaires comprennent deux grands types anatomiques et cliniques, distincts quoique proches parents : la *cirrhose biliaire hypertrophique*, qui mériterait à bon droit, nous l'avons vu, le nom de *maladie de Hanot*; et la *cirrhose biliaire calculeuse*.

I

Mais cette distinction suppose encore admise une grosse question, et chaque jour plus douteuse, l'*unité de la maladie de Hanot*. Or, cette unité paraît devenir très contestable.

C'est à propos des rapports réciproques *du foie et de la rate* dans les cirrhoses biliaires que la question s'est trouvée posée, et elle a reçu deux solutions différentes, suivant que l'on a envisagé surtout le degré de la splénomégalie ou ses rapports chronologiques avec la lésion du foie.

La première théorie a été soutenue par Gilbert et ses élèves ([1]). Elle met au point de départ de la maladie l'angiocholite, admet la subordination constante de la splénopathie à celle-ci et à sa conséquence la cirrhose du foie, et sépare de la maladie de Hanot deux formes pathologiques, l'une dite *splénomégalique*, et l'autre dite *hypersplénomégalique*, dans laquelle la rate atteint un poids à peu près égal, et quelquefois supérieur à celui du foie.

([1]) On en trouvera l'exposé complet dans un mémoire de A. GILBERT et L. FOURNIER : Étude sur la cirrhose biliaire hypersplénomégalique. *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 25 mai 1900, p. 644.

Ces faits anatomo-pathologiques et cliniques sont évidents, mais si l'on n'envisage que le volume réciproque du foie et de la rate, aucune interprétation plausible ne peut en être donnée. Avec même angiocholite, même cirrhose biliaire, tantôt la rate est énorme (hypersplénomégalie), tantôt elle est simplement volumineuse (splénomégalie), tantôt même elle n'est pas augmentée de volume, puisque l'on a décrit une forme *hépato-mégalique* [1], sans tuméfaction splénique, de la cirrhose hypertrophique avec ictère chronique, ou une *forme microsplénique* qui ne diffère de la précédente que par le nom.

Pour d'autres auteurs, la grosse rate est la base, « la clef de voûte » de la maladie de Hanot [2] ; les lésions hépatiques ne constituent pas toujours à elles seules la maladie de Hanot ; « elles s'accompagnent souvent d'altérations spléniques qui peuvent, parfois, prédominer ou même précéder l'apparition des manifestations morbides du foie, en dehors de toute atteinte palustre » (E. Boinet [3]).

Cette *précession de la splénopathie*, elle est notée parfois expressément ; chez un malade de E. Boix, mort à 50 ans environ de cirrhose de Hanot, on avait constaté une grosse rate dès la jeunesse. De même, dans la belle observation de Landrieux et Milian [4] on ne peut guère contester l'antériorité de la lésion splénique.

D'autre part, n'est-il pas bien frappant de voir des sujets atteints de cirrhose hypertrophique biliaire faire souche de splénomégaliques ? Tel un des malades de Boinet, dont trois des enfants étaient porteurs de splénomégalie isolée, indépendante de toute lésion hépatique. N'est-ce pas une preuve indirecte du cachet primitivement splénique du processus ?

Il semble donc légitime, de par les faits, d'admettre que l'hypertrophie splénique n'a pas toujours, au cours des cirrhoses hypertrophiques biliaires, même valeur ni même origine, et c'est pour cela que A. Chauffard [5] a proposé de distinguer trois catégories de faits, que l'on pourrait schématiser de la façon suivante :

A. Cas où le foie et la rate semblent pris simultanément, à un degré sensiblement proportionnel ; on peut les appeler *cirrhoses hypertrophiques biliaires splénomégaliques* ; ils correspondent à la majeure partie des cas de maladie de Hanot, observés à la période d'état ;

B. Cas où la rate est nettement prise avant le foie et à un plus haut degré ; on peut les considérer comme des hépatites d'origine splénique, et les qualifier de *cirrhoses hypertrophiques biliaires métasplénomégaliques* ;

C. Cas où la lésion hépatique précède et domine la lésion splénique, *cirrhoses hypertrophiques biliaires présplénomégaliques* ; la splénomégalie pouvant même faire défaut, comme dans les formes microspléniques de A. Gilbert et P. Lereboullet.

Ce cadre est encore bien schématique et revisable. Il répond cependant à une différenciation que je crois prochaine, et qui aura pour base cette notion des rapports chronologiques variables de la splénopathie et de la lésion hépatique, envisagés dans le temps. Il me paraît probable que, dans la maladie de Hanot,

(1) A. Gilbert et J. Castaigne. *Soc. de biol.*, 13 mai 1899.
(2) E. Boix. *Soc. de biol.*, 12 mars 1898.
(3) E. Boinet. Sur l'origine infectieuse de la cirrhose hypertrophique biliaire. *Arch. génér. de méd.*, avril 1898.
(4) Landrieux et Milian. *Soc. méd. des hôp.*, 6 avril 1900.
(5) A. Chauffard. *Soc. méd. des hôp.*, 18 mai 1900.

nous arriverons à séparer deux groupes de faits : *cirrhoses biliaires*, à proprement parler, d'origine angiocholitique, à splénomégalie secondaire et relativement modérée ; et *cirrhoses porto-biliaires d'origine splénique*, à splénomégalie initiale et prédominante.

Cette séparation, c'est au nom de la pathogénie et de l'évolution clinique qu'elle devra se faire, car l'histologie pathologique seule serait impuissante à la fonder. Rien n'est plus difficile, plus impossible même, que de différencier sous le microscope une cirrhose ancienne biliaire d'avec une porto-biliaire ; la systématisation histologique apparente peut n'avoir rien de commun avec la systématisation pathogénique réelle ; ainsi, dans les faits de reproduction expérimentale de tuberculose hépatique d'origine splénique, publiés par A. Chauffard et J. Castaigne, l'évolution histologique des tubercules hépatiques jeunes semblait nettement *péribiliaire*, alors que l'inoculation bacillaire avait été strictement splénique, et transmise par l'intermédiaire de la *veine splénique*.

On voit quelles incertitudes de tous genres comporte cette question des cirrhoses biliaires. C'est une histoire à reprendre sur de nouvelles bases ; mais, en attendant, nous devons encore nous en tenir aux données classiques, et étudier dans ce chapitre les deux grands types des cirrhoses biliaires, la *maladie de Hanot* surtout, et accessoirement la *cirrhose par angiocholite calculeuse.*

II

Pour procéder du simple au composé, du connu au moins connu, c'est par la *clinique* qu'il faut commencer l'étude de la **cirrhose biliaire hypertrophique de Hanot.**

Le *début* est des plus variables, et souvent très vague. Chez un adulte, un homme le plus souvent, on voit survenir peu à peu des troubles dyspeptiques, de l'anorexie, de la lenteur des digestions, des vomituritions matinales, bref, les signes habituels de l'éthylisme gastrique ; la partie supérieure du ventre semble se développer, et parfois une sensation sourde d'endolorissement ou de pesanteur se fait sentir dans l'hypocondre droit ; des épistaxis à répétition peuvent se montrer, et déjà, à cette *phase pré-ictérique* de la maladie, il y a un léger amaigrissement et un peu de perte des forces.

Puis se montre un symptôme capital, l'*ictère*, et cela au bout d'un temps très variable, qui peut aller de quelques mois à un an (Jaccoud).

Cet *ictère initial* peut se développer sans cause connue, ou succéder à du surmenage, à un excès alcoolique, à des influences morales dépressives. Il est le plus souvent léger, jaune clair, et s'accompagne de symptômes d'embarras gastrique, d'état saburral et amer de la langue, d'un peu de fièvre et de sensibilité hépatique.

Vient-on à examiner le malade, on lui trouve déjà un foie un peu gros, débordant les fausses côtes, légèrement douloureux, et une rate également hypertrophiée.

Mais tout cela ne semble que passager. Sous l'influence du repos, du régime, d'un traitement par les alcalins et les sels purgatifs, les accidents disparaissent, l'ictère s'efface, et, bien que le foie reste un peu gros, le malade paraît guéri.

En réalité, ce n'est là qu'une rémission temporaire, mais parfois très pro-

longée. Un de mes malades avait en 1884 sa première poussée d'ictère; en 1887 une récidive durant un mois; en 1890 seulement il entrait dans la maladie confirmée avec ictère chronique.

Pendant cette période indécise des *ictères à répétition* la situation va lentement s'aggravant, en ce sens qu'à chaque nouvelle poussée ictérique les accidents sont un peu plus intenses et plus durables, que, dans les intervalles de rémission, le retour des forces et de l'embonpoint est moins complet. Les épistaxis, les taches purpuriques de la peau sont habituelles.

Il est probable que chaque rémission s'accompagne d'une crise urinaire polyurique et azoturique, mais les observations en font encore défaut.

Puis, à un moment donné, *l'ictère devient définitif*, et dès lors commence la période d'état de la maladie confirmée, celle où l'on a le plus souvent l'occasion de pouvoir examiner les sujets, et dès lors un certain nombre de symptômes typiques montrent bien que l'on a affaire, non à une indisposition passagère, mais à un état morbide constitué et défini.

A. L'*ictère* est à la fois un ictère chronique, qui ne s'efface plus complètement, et un ictère variable, non d'un jour à l'autre, mais par périodes plus prolongées. Rarement la teinte des téguments dépasse le jaune verdâtre; elle varie habituellement du jaune clair au jaune soufre. En même temps, on peut observer du prurit avec lésions de grattage de la peau; le ralentissement du pouls n'est pas habituel, au moins d'une façon durable.

L'état des fèces n'a rien de constant, et les matières peuvent être tantôt décolorées et grisâtres, tantôt peu modifiées; le plus souvent elles sont boueuses ou liquides, et ont un peu la coloration de moutarde anglaise.

Les urines, sur l'état desquelles nous aurons à revenir, sont de quantité variable, suivant que le malade est en période de rémission ou d'aggravation des accidents. Dans un cas de P. Tissier elles ne contenaient que du pigment biliaire normal, sans traces de pigment modifié ni d'urobiline; le sérum sanguin ne contenait que de la bilirubine. Dans un autre cas dû à Roger[1] la glycosurie alimentaire ne put être obtenue.

Ces deux symptômes négatifs, absence d'urobilinurie et de glycosurie alimentaire, ont une grande importance, en ce sens qu'ils impliquent l'intégrité anatomique et fonctionnelle de la cellule hépatique. Mais ils ne sont pas constants : dans un cas typique, que je n'ai pu du reste contrôler par l'autopsie, j'ai constaté l'existence d'une urobilinurie persistante, et d'une glycosurie alimentaire des plus nettes; et cela n'a rien, au fond, qui doive étonner, car il est bien certain qu'aux diverses étapes de la maladie la cellule hépatique réagit fonctionnellement de manières différentes, et l'étude de la toxicité urinaire en a apporté la preuve (Surmont). Dans la cirrhose hypertrophique biliaire, la quantité de poison urinaire varie suivant la période de la maladie, l'appétit du malade, son régime alimentaire, et les oscillations dues à ces influences paraissent plus étendues que dans les autres maladies du foie, variables aussi d'un jour à l'autre, parfois sans causes faciles à apprécier.

Voilà donc une série de symptômes permanents, mais variables en même temps, ictère, état des fèces et des urines, qui trahissent des oscillations corrélatives, et encore mal connues, dans l'état fonctionnel de la cellule hépatique. Celle-ci souffre, mais pas d'une manière constante ni toujours uniforme, et

(1) G.-H. Roger. *Revue de méd.*, 1886, p. 944.

c'est là une des raisons qui expliquent la longue durée de la période d'état de la maladie.

B. L'*hypertrophie hépatique* forme, avec l'ictère, le second des grands symptômes cliniques. Le foie déborde les fausses côtes de trois à quatre travers de doigt, et peut descendre jusqu'à l'ombilic, tandis qu'il remonte en haut jusque vers la cinquième côte, et la percussion donne une ligne de matité verticale de 20 centimètres environ sur la ligne mamelonnaire.

La partie accessible de l'organe est ferme et résistante sous le doigt, lisse en général, quoique parfois rendue inégale et comme bosselée par des fausses membranes épaisses de périhépatite (Hanot). L'hypertrophie est uniforme et générale, ou prédomine au niveau du lobe gauche; le bord inférieur reste tranchant comme à l'état normal. Le volume acquis par l'organe est tel qu'il déforme la cavité abdominale, évase les fausses côtes inférieures droites, remplit toute la région sus-ombilicale, et donne à l'ensemble de l'abdomen la configuration d'un ovoïde, à grosse extrémité supérieure, à petite extrémité sus-pubienne.

Dans certains cas, la saillie hépatique semble tellement venir en avant, *pointer* au-dessous des fausses côtes ou à l'épigastre, que l'idée d'un kyste hydatique vient immédiatement à l'esprit; et si de plus la consistance n'est pas très ferme, si même elle donne l'impression d'une *fausse fluctuation profonde*, la ponction sera certainement pratiquée, jusqu'à quatre fois dans un cas de ce genre observé par Jaccoud [1].

Le foie ainsi hypertrophié est souvent douloureux, soit spontanément, soit surtout par ébranlement; mais la douleur est sourde, profonde, diffuse, non localisée dans la région de la vésicule (fait important au point de vue du diagnostic différentiel avec la cirrhose calculeuse), et ne s'irradie guère vers l'épaule droite.

L'hypertrophie hépatique, une fois constituée, est définitive, et progresse avec la maladie, en même temps que l'amaigrissement croissant du malade la rend plus facilement perceptible. Elle semble parfois subir une véritable recrudescence au moment des poussées d'ictère plus foncé (Jaccoud), pour rétrograder ensuite partiellement. Quand elle a atteint un haut degré, le foie devient si lourd qu'il se déplace et semble *basculer* autour de son axe transversal, le bord tranchant devenant plus profond en même temps que le bord supérieur vient buter en avant. La saillie abdominale n'en est que plus prononcée.

Dans quelques cas, l'hypertrophie hépatique semble diminuer pendant la période cachectique terminale (Hanot); c'est l'exception.

C. Presque aussi significative en sémiotique est l'*hypertrophie splénique*. La rate, elle aussi, est devenue énorme, dépasse largement les fausses côtes, forme un disque bombé qui rejoint en haut l'extrémité gauche du foie, et peut descendre jusqu'au voisinage de l'ombilic et de la crête iliaque.

La surface en est lisse et ferme; la périsplénite rend souvent l'exploration de l'organe douloureuse. L'auscultation, pratiquée avec un stéthoscope au centre de la rate, peut permettre d'y entendre un souffle doux et profond, systolique, très comparable au souffle placentaire, le *souffle splénique*; j'ai observé un cas de ce genre très net.

Je ne reviens pas sur ce qui a été dit plus haut concernant les degrés variables

[1] JACCOUD. *Leçons de clin. méd.*, 1883-1884. Paris, 1885, p. 28.

de la splénomégalie, et les rapports chronologiques et pathogéniques de celle-ci avec la cirrhose du foie.

D. Enfin, un symptôme négatif vient s'adjoindre à l'ensemble de signes que nous venons d'étudier : il n'y a *ni ascite, ni dilatation des veines sous-cutanées abdominales*, au moins dans la grande majorité des cas, puisque, sur 26 observations rassemblées par Schachmann [1], l'ascite initiale n'est notée qu'une fois, l'ascite tardive dans 6 cas et dans 19 cas l'épanchement faisait complètement défaut. Quand l'ascite se produit, ce n'est pas que la lésion hépatique soit modifiée, mais c'est qu'un élément accessoire s'est surajouté, la péritonite, et il semble bien, en effet, qu'il y ait une vraie corrélation entre la lésion et le symptôme, que l'ascite puisse naître avec la poussée péritonitique et guérir avec elle (Hayem).

Dans les cas, encore plus rares, où il y avait ascite sans péritonite, Hanot admet que la sclérose intra-hépatique croissante arrive à gêner assez la circulation porte pour déterminer la transsudation intra-péritonéale.

L'*état de la nutrition*, pendant cette période d'état de la maladie, est assez spécial.

L'appétit, s'il avait été troublé au début, est reparu, parfois même assez prononcé pour qu'il y ait une véritable *boulimie* (Jaccoud), et j'ai vu un de ces malades quitter mon service d'hôpital parce qu'il trouvait toujours son régime alimentaire insuffisant, si copieux qu'il fût cependant. Il y avait chez lui *une polyphagie* très comparable à la polyphagie des diabétiques.

Malgré cela, et bien qu'il n'y ait non plus, sauf exception, aucun dégoût pour les aliments gras, les malades s'amaigrissent et se dessèchent, pour ainsi dire, le volume accru de leur ventre faisant contraste avec leurs traits creux et tirés, leurs membres grêles, leurs forces diminuées.

Les urines sont bilieuses, mais dépourvues des sédiments uratiques rosés si caractéristiques de la cirrhose atrophique; leur réaction est acide; leur quantité (sauf au moment des crises urinaires dont nous reparlerons) varie entre 1200 et 1600 grammes, et leur teneur en urée entre 10 et 20 grammes, parfois moins (4 à 9 grammes dans un cas de Hanot). L'acide urique peut être assez augmenté pour produire un véritable état goutteux avec tophus aux doigts et aux oreilles, comme chez un malade de Hanot et Bucquoy.

Le rein reste sain, sauf le cas d'une sclérose rénale concomitante, et nous ne verrons point les malades mourir d'accidents urémiques, comme parfois dans la cirrhose atrophique. Mais les autres appareils organiques peuvent être plus ou moins touchés.

Du côté du cœur, les phénomènes d'asthénie myocardique ne sont pas rares; le pouls est faible et mou, variable, parfois un peu irrégulier; le second ton pulmonaire claque plus fortement que le second ton aortique. Les cavités droites peuvent même se laisser forcer, et j'ai constaté une fois une insuffisance tricuspidienne des plus nettes, avec vrai pouls veineux des jugulaires.

En rapport avec ces troubles cardiaques s'établit un état congestif des bases pulmonaires, passager d'abord, mais pouvant plus tard devenir le point de départ d'accidents graves et rapidement mortels.

Les hémorragies peuvent, par leur répétition, devenir un vrai danger et

[1] M. Schachmann. *Cirrh. hypertr. du foie avec ictère chronique.* Thèse de Paris, 1887.

une nouvelle cause d'affaiblissement. Les épistaxis sont de beaucoup l'accident le plus commun, elles sont souvent assez abondantes et répétées pour nécessiter le tamponnement des narines. Puis viennent, avec un moindre degré de fréquence, les hémorragies du tube digestif, par la muqueuse de l'estomac, de l'intestin, des gencives, des lèvres même. L'hémoptysie est très exceptionnelle, à moins que le malade ne soit tuberculeux (Rendu). Leudet a cité un cas d'otorragie abondante et répétée, sans lésion apparente de l'oreille.

Les poussées de purpura cutané sont fréquentes, mais il ne s'agit, en général, que de petites taches purpuriques, ou de sugillations sanguines.

La pathogénie de ces diverses hémorragies nous est mal connue; nous ignorons dans quelle mesure elles dépendent de poussées fluxionnaires sur les circulations locales des téguments ou des viscères, ou au contraire d'altérations des hématies ou de la crase sanguine.

D'autres troubles trophiques ont également été observés: pustules d'acné indurée sur le dos et la face; kératite diffuse et phlegmon de l'œil (Pitres).

Ainsi est constituée la période d'état, souvent si longue, de la cirrhose hypertrophique biliaire. C'est, en somme, un état de maladie, mais assez compatible avec la vie commune, sauf au moment des aggravations paroxystiques des symptômes. Mais ces poussées sont elles-mêmes un des traits les plus caractéristiques du tableau clinique. Chaque fois, pendant 8 à 15 jours ou même plus, on voit se produire une recrudescence de l'ictère, de la tuméfaction douloureuse du foie, des troubles digestifs avec vomissements bilieux, en même temps que les urines deviennent rares, plus foncées, chargées de pigments et pauvres en urée, qu'il se fait de petites hémorragies muqueuses ou cutanées, que la fièvre s'allume accompagnée de sueurs et pouvant même revêtir le type de la fièvre intermittente hépatique, évoluant, dans d'autres cas, sous la forme de fébricule continue, aux environs de 38°.

Ces accidents subaigus d'insuffisance hépatique passagère sont souvent provoqués par des fatigues excessives, du surmenage, des excès alcooliques; ou bien ils semblent préparés, pour ainsi dire, pendant un ou deux mois de malaise vague et lentement progressif.

Au bout de 2 à 6 semaines, en moyenne, les accidents s'amendent, il se fait une détente brusque, souvent accompagnée de crise polyurique et azoturique; dans un cas de Lecorché et Talamon, les urines passent en 4 jours de 600 à 2400 grammes, et l'urée de 7 à 41 grammes; chez un malade qui excrétait en moyenne de 20 à 25 grammes d'urée, j'ai constaté le chiffre de 51 grammes d'urée avec 2 litres et demi d'urine. Il est probable que ces crises urinaires sont en même temps hypertoxiques, et qu'elles sont pour beaucoup dans l'amélioration qu'éprouve le malade, où elles interviennent à la fois comme effet et comme cause.

Mais, à mesure que les paroxysmes morbides se répètent, les rémissions intercalaires sont moins complètes, et le malade ne sort de chaque crise que diminué, amoindri dans sa résistance organique.

Les paroxysmes vont en devenant de plus en plus intenses et rapprochés, et sont chaque fois l'ébauche plus complète de la crise terminale.

Les hémorragies se multiplient et deviennent plus abondantes; la peau est sèche, terreuse, rude au toucher, la face se creuse, prend un aspect variqueux, à la fois violacé et ictérique; l'émaciation est extrême, et l'asthénie

physique et psychique va croissant. Le cœur faiblit à son tour, se dilate surtout dans les cavités droites, devient le point de départ de congestions pulmonaires bâtardes, à répétition, puis définitivement installées. Enfin un véritable ictère grave secondaire vient hâter le dénouement, avec son cortège habituel d'hémorragies, de fièvre rémittente ou paroxystique, d'état typhoïde avec sécheresse de la langue, subdelirium, oligurie et coma terminal.

Ces phénomènes ultimes peuvent être précédés d'une atténuation graduelle de l'ictère, d'une diminution du pigment biliaire dans les urines; mais ce n'est là qu'une amélioration trompeuse, indice non d'une circulation biliaire plus facile, mais d'une suppression partielle de la fonction biligénique de la cellule hépatique, car les matières fécales deviennent en même temps grisâtres et décolorées. Jaccoud, qui a signalé le premier ces faits d'*acholie pigmentaire terminale*, a montré qu'en même temps le foie pouvait présenter une diminution notable de volume; dans un de ses cas (1) le bord inférieur du foie dépassait à peine l'ombilic dans les derniers jours de la vie, alors qu'il atteignait auparavant l'épine iliaque antéro-supérieure; il était ainsi remonté de près de quatre travers de doigt, bien que le foie fût resté énorme puisqu'il pesait 4 kilogrammes à l'autopsie.

Ainsi finit la cirrhose hypertrophique biliaire, après une durée très longue, qui peut varier, d'après Schachmann, entre un minimum de 2 ans et un maximum de 10 à 12 ans, peut-être même de 30 ans dans un cas (?).

Un délai de survie de 4 à 5 ans peut être considéré comme répondant à la moyenne clinique.

Parmi les *complications* le plus fréquemment observées, il faut noter la péritonite, accompagnée souvent d'épanchement et d'accidents de collapsus; les congestions pulmonaires et les broncho-pneumonies; l'érysipèle de la face, parfois récidivant (Schachmann); l'engorgement parotidien; l'endopéricardite.

Toutes ces complications semblent relever de processus infectieux surajoutés et nous verrons quelle large place semblent tenir les infections secondaires dans l'évolution clinique de la cirrhose biliaire hypertrophique.

MM. Gilbert et Fournier ont, en 1895, appelé l'attention sur le caractère un peu spécial que prend, chez les enfants et jeunes sujets, la cirrhose hypertrophique biliaire, à cause de son retentissement sur l'état général et trophique; la croissance se ralentit ou s'arrête, et les sujets restent infantiles; les extrémités digitales prennent l'aspect hippocratique, en même temps qu'évoluent des accidents de pseudo-rhumatisme infectieux, d'ostéo-arthropathies hypertrophiantes.

Chez l'adulte, mêmes troubles trophiques ont été signalés, par exemple chez un sujet de 25 ans par Parmentier et Castaigne (2). On peut, avec ces auteurs, comparer ces faits aux ostéo-arthropathies hypertrophiantes décrites par P. Marie dans les infections pleuro-pulmonaires, et les considérer comme relevant d'une infection chronique et atténuée des voies biliaires.

III

L'anatomie pathologique donne à la cirrhose hypertrophique biliaire de Hanot une consécration aussi complète que la clinique; le diagnostic de la lésion peut

(1) Jaccoud. *Leçons de clin. méd.*, Paris, 1885, p. 89.
(2) E. Parmentier et J. Castaigne. *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 22 mars 1901, p. 275.

se faire aussi bien à l'amphithéâtre qu'au lit du malade. Les recherches de Hanot et de son élève Schachmann ([1]) nous donnent les indications les plus précises, qui nous serviront de guide dans notre description.

A l'autopsie d'un malade mort de cirrhose hypertrophique biliaire avec ictère chronique, le foie présente un aspect très particulier. Il a conservé sa forme d'ensemble, mais présente une hypertrophie générale et démesurée, et pèse en moyenne de 2200 à 4000 grammes. Les deux lobes peuvent conserver leur rapport physiologique de volume et de poids, ou bien le lobe gauche peut devenir prédominant; dans un fait de Jaccoud, sur un foie de 4 kilogrammes le lobe gauche en pesait plus de 2 à lui seul.

La coloration de l'organe n'est pas uniforme et résulte du mélange de deux éléments juxtaposés, différant de plan et de couleur. Une série de granulations se détachent, en effet, avec un faible relief, un volume très inégal, une forme irrégulièrement hémisphérique; elles sont d'un vert olive plus ou moins sombre, et tranchent sur un stroma nettement fibreux, gris rosé, ou gris de fer.

A la coupe, on constate une consistance nettement accrue de la glande, sans qu'elle atteigne jamais le même degré que dans les cirrhoses atrophiques veineuses, et le même aspect de mosaïque, marbrée de vert, jaune et gris.

Des adhérences fibro-vasculaires de périhépatite, généralisées ou en plaques, peuvent unir le foie au péritoine pariétal, au diaphragme.

La vésicule biliaire est souvent petite, libre de tout calcul, et la perméabilité des voies biliaires jusque dans le duodénum est complète. L'état de la bile cystique a été rarement bien déterminé ; dans le cas de Jaccoud, la bile formait « une bouillie grisâtre, assez claire, analogue à de la cendre mouillée : le véhicule de cette substance demi-fluide était un liquide sans couleur précise avec des reflets verdâtres ». Il serait nécessaire, à l'avenir, de pratiquer l'étude complète de la bile cystique par le spectroscope et l'ensemble des méthodes chimiques et bactériologiques.

La rate est non moins hypertrophiée que le foie, et les deux organes peuvent arriver au contact l'un de l'autre. Elle pèse de 500 grammes à 1 kilogramme et même plus, jusqu'à 2182 grammes (H. Smith), 2500 grammes (P. Ollivier), présente souvent des vestiges plus ou moins étendus de périsplénite, mais son parenchyme présente ses caractères habituels de consistance et de couleur.

Rien à dire de spécial de l'état des reins, à part un certain degré d'imprégnation ictérique de la substance corticale. Le cœur est mou et dilaté, les poumons congestionnés, et souvent adhérents par leur base.

Le tube digestif paraît sain, le péritoine également, il n'y a que peu ou pas d'ascite, et l'intestin ne présente pas le raccourcissement atrophique et concentrique que nous lui avons trouvé dans la cirrhose des buveurs.

Dans le cas de Jaccoud et Brissaud, les ganglions du hile du foie étaient énormes (quelques-uns gros comme des marrons), mous, diffluents et lie de vin, sans que nulle part cette adénopathie sous-hépatique parût comprimer les canaux excréteurs de la bile. Cette hypertrophie ganglionnaire a été constatée depuis par Hayem, L. Popoff, Boinet, Gilbert et Fournier. Prédominante toujours au niveau des ganglions sus- et sous-hépatiques, elle peut également se

([1]) V. Hanot. *Étude sur une forme de cirrh. hypertr. du foie.* Thèse de Paris, 1876. — Hanot et Schachmann. Anat. path. de la cirrh. hypertr. avec ictère chronique. *Arch. de phys.*, 1887, t. II, p. 1.

montrer, à un moindre degré, au niveau des régions inguinales, axillaires, carotidiennes, et constitue une très bonne preuve indirecte de la nature infectieuse de la maladie.

L'*étude histologique* du foie donne les résultats suivants.

Sur de larges coupes, colorées au picro-carmin et examinées avec un faible grossissement, on constate tout un ensemble de plaques roses irrégulières, dessinant des étoiles, des îlots formant archipels, insérés sur des pédicules plus ou moins allongés et anastomosés entre eux, se renflant souvent en tête géniculée pour se couder ensuite à angle obtus.

Dans les intervalles de ces plaques conjonctives s'emboîtent en jeu de patience des îlots de parenchyme hépatique, colorés en jaune brunâtre, ou teintés par la bile, et qui souvent paraissent comme échancrés par de petits prolongements conjonctifs renflés en tête de serpent, et faisant encoche sur le lobule adjacent.

De ce premier examen, on peut déjà conclure que la cirrhose ne forme pas des anneaux, comme dans le type biveineux, mais qu'elle est *insulaire* sur les coupes, *columnaire* si on l'envisage dans la continuité de ses prolongements intra-hépatiques, avec nœuds de renflement échelonnés sur le trajet de la colonne scléreuse.

Suivant le calibre des canaux ou espaces porto-biliaires envahis par la néoformation conjonctive, la cirrhose peut être surtout monolobulaire, ou multilobulaire, d'où la différence de volume des granulations macroscopiques.

L'examen fait avec un plus fort grossissement permet d'entrer dans le détail des lésions.

A. Le *système sus-hépatique* reste intact pendant toutes les périodes initiales du processus. Seules, les grosses veines sus-hépatiques sont touchées latéralement par la cirrhose, par l'intermédiaire des prolongements fibreux qui accompagnent les veines sus-hépato-glissoniennes (Sabourin). Plus tard, les petites veines sus-hépatiques peuvent être englobées par contiguïté, quand les plaques conjonctives arrivent à coalescence.

Mais toujours les parois des canaux sus-hépatiques restent libres entre les bases d'implantation des plaques fibreuses, et la cirrhose ne fait que les toucher sans suivre le trajet des canaux; si bien que l'on peut dire que, *dans la cirrhose insulaire, les canaux sus-hépatiques n'ont qu'une cirrhose d'emprunt*. (Sabourin [1]).

B. L'analyse des *espaces et canaux porto-biliaires* y montre des lésions plus complexes.

Le tissu conjonctif néo-formé est en général assez peu dense, et ne présente qu'imparfaitement les caractères du tissu de sclérose adulte; il est fibroïde plutôt que fibreux, coloré en rose pâle, formé de délicates fibrilles conjonctives, rappelant un peu le tissu de la névroglie dans les cas de sclérose en plaques (Brissaud). Il paraît pauvre en fibres élastiques, et l'ensemble de ces caractères explique sa si faible rétractilité comparée à celle des scléroses biveineuses.

Çà et là, on trouve au sein de ce tissu conjonctif des cellules embryonnaires colorées en rose vif, disséminées ou agminées en petits îlots.

Si l'on vient à chercher quels sont les rapports réciproques du tissu de sclé-

[1] Ch. Sabourin. *Revue de méd.*, 1885, p. 108.

rose et des territoires parenchymateux au niveau de leur ligne de contact, on voit qu'autour de ceux-ci les fibres conjonctives se dissocient, forment comme des mailles allongées contenant des cellules hépatiques ou des débris cellulaires (Hanot et Schachmann); la cirrhose tend ainsi à devenir *intra-lobulaire*. Elle le devient également au moyen de ces prolongements renflés en tête de serpent que nous avons vus faire encoche sur le bord des lobules adjacents. Mais ce processus d'envahissement conjonctif des lobules n'est jamais compa-

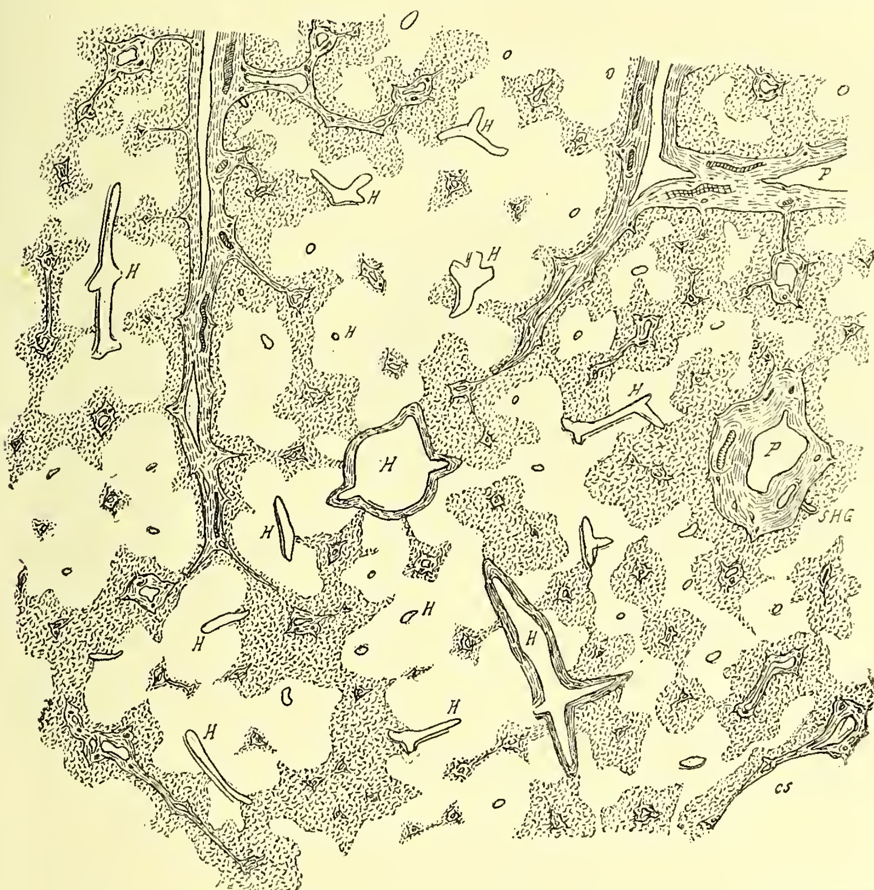


Fig. 15. — Coupe demi-schématique de la cirrhose porto-biliaire pure, ou insulaire, surtout monolobulaire à droite, surtout multilobulaire à gauche.

Cirrhose en colonnes, avec nœuds de renflement, d'où des travées et des plaques fibreuses sur les coupes. Le système sus-hépatique est primitivement intact. Au début, les veines sus-hépatiques importantes sont touchées latéralement par la cirrhose, le long des rameaux sus-hépato-glissoniens de nutrition des veines sus-hépatiques. Les petites veines sus-hépatiques sont à la fin englobées par contiguïté, quand les nodules finissent par se toucher. (Figure inédite due à Ch. Sabourin.)

rable, ni comme intensité, ni comme généralisation, à ces cirrhoses intra-lobulaires pénicillées qui, dans la cirrhose hypertrophique graisseuse des tuberculeux, attaquent et dissocient les lobules cellule à cellule, pour ainsi dire.

Les branches de la veine porte, sur les coupes perpendiculaires à leur axe, montrent nettement leur lumière centrale, avec ses caractères habituels de dimensions, de forme, de perméabilité. Les parois veineuses ne portent aucune trace d'endophlébite ni de périphlébite, et autour d'elles le tissu conjonctif n'est

ni plus dense ni plus enflammé que dans les autres régions de la gaine de Glisson. La perméabilité vasculaire est complète, et une injection au bleu de Prusse, poussée par la veine porte, pénètre facilement jusque dans le système sus-hépatique (Ackermann).

Même intégrité de l'artère hépatique. De plus, on ne trouve pas dans le tissu de sclérose ces capillaires sinueux, anastomosés, comme caverneux parfois, qui sont si habituellement observés dans la cirrhose biveineuse. Quelques fentes lymphatiques sont reconnaissables dans les interstices conjonctifs.

C. Le *système biliaire* des espaces et canaux portes présente, au contraire, tout un ensemble de lésions qui avaient déjà été reconnues et décrites par Hanot, en 1875.

Les canaux biliaires interlobulaires, de moyen calibre, montrent leurs grosses cellules d'épithélium cylindrique à noyau vivement coloré; la lumière centrale du canal est conservée, ou oblitérée par des cellules épithéliales desquamées, plus rarement par des amas pigmentaires.

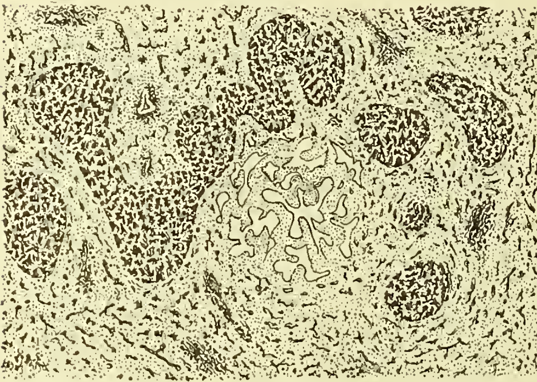


Fig. 16 — Cirrhose porto-biliaire pure, vieille et rétractée. Le tissu fibreux présente de nombreux pseudo-canalicules biliaires, et, au milieu de la figure, un angiome biliaire (Ch. Sabourin).

La paroi propre de ces canaux biliaires est notablement épaissie, du double ou triple parfois; elle forme une gaine conjonctive lamellaire, d'aspect hyalin, colorée en rose vif par le carmin, et présentant de nombreuses cellules fusiformes entre les couches connectives stratifiées.

Il y a donc une véritable *péri-angiocholite fibreuse* associée à la sclérose uniforme de l'espace porte, et nous verrons au point de vue pathogénique toute l'importance de cette lésion systématisée.

Mais ce n'est pas tout. Même avec un faible grossissement, on voit se dessiner au milieu du tissu fibreux une multitude de petits canaux sinueux, anastomosés entre eux, et se divisant par voie dichotomique. Ils tranchent par la coloration rouge vif de leur contenu cellulaire sur le tissu conjonctif plus pâle dans lequel ils sont creusés.

Avec un objectif plus fort, les détails de structure apparaissent, et l'on voit que ces canalicules n'ont pas de paroi propre, qu'ils sont tapissés de petites cellules cubiques, presque embryonnaires, à noyau vivement coloré, assez volumineuses souvent pour remplir toute la cavité canaliculaire, et transformer en un réseau cellulaire plein cette ébauche de canal biliaire excréteur.

Ces *pseudo-canalicules biliaires* donnent des images très élégantes, et persistent fort longtemps même dans de vieilles cirrhoses à tissu conjonctif très dense, tout en tendant cependant à la disparition par atrophie. Même, dans certains cas, au lieu de s'atrophier les pseudo-canalicules biliaires se dilatent, et forment un réseau comme lacunaire, à lumières largement béantes, tapissé par un épithélium bas et aplati. L'ensemble rappelle un peu les coupes de tumeurs

angiomateuses, d'où le nom d'*angiomes biliaires* donné par Sabourin à cette lésion.

Ces angiomes biliaires évoluent soit en plein tissu de sclérose, soit au contact d'un canal porte et peuvent former de véritables petites tumeurs. Leur évolution peut même ne pas s'arrêter là, et la dilatation excessive de certaines parties du réseau angiomateux en amène la transformation graduelle en petits kystes cloisonnés ou sphériques, à contenu muqueux ou pigmentaire et verdâtre. C'est alors *l'angiome biliaire kystique* (Sabourin) (1).

Telle est l'évolution de ce processus si curieux, nullement spécial à la cirrhose biliaire hypertrophique, puisque nous en avons déjà constaté l'existence dans les cirrhoses veineuses, et qu'il peut intervenir dans bien d'autres circonstances. Mais nulle part cet élément anatomo-pathologique n'est aussi prédominant et aussi typique que dans la maladie de Hanot, dont il arrive ainsi à former un des bons caractères histologiques.

Reste à se demander quels rapports unissent ces réseaux pseudo-canaliculaires néoformés aux canaux biliaires préexistants d'une part, aux trabécules hépatiques d'autre part.

Pour ce qui est des canaux biliaires interlobulaires, la réponse n'est pas douteuse ; ils sont en continuité anatomique directe avec les pseudo-canalicules, qui semblent en émaner par végétation excentrique.

Mais les rapports avec les lobules hépatiques ont donné lieu à de longues discussions, closes aujourd'hui par l'accord à peu près unanime des observateurs.

C'est qu'en effet, sur la plupart des préparations, on peut en un plus ou moins grand nombre de points heureux *constater la continuité directe de la trabécule hépatique et du pseudo-canalicule biliaire.* Le passage d'un élément à l'autre se fait assez brusquement, par l'intermédiaire de quelques cellules de transition; la cellule hépatique diminue de volume, son protoplasma granuleux s'éclaircit, se réduit à une mince couche transparente qui enveloppe le noyau, et l'épithélium glandulaire si hautement différencié se trouve ainsi revenu à l'état de petite cellule cubique et *indifférente*, c'est-à-dire ayant perdu tout l'ensemble des caractères propres, morphologiques et fonctionnels, qui spécifient la cellule hépatique.

Cette doctrine de la régression pseudo-canaliculaire des trabécules hépatiques, de leur retour à l'état embryonnaire et indifférent, appartient bien en propre à l'École française, et les beaux travaux de Charcot et Gombault, de Kelsch et Kiener, de Sabourin, de Hanot, en ont donné des preuves surabondantes.

Cette transformation directe du parenchyme hépatique en néo-canalicules se fait en général de proche en proche, à mesure que le tissu conjonctif attaque et dissocie les extrémités trabéculaires des lobules. Mais elle peut aussi se faire d'une façon comme massive, tout un îlot de parenchyme faisant place à un nodule conjonctif criblé de formations canaliculaires, par une évolution parfois régulière et comme concentrique.

Là ne serait pas, d'après Hanot et Schachmann, la seule origine possible des pseudo-canaliculaires biliaires. Ces auteurs décrivent et figurent des canalicules semblables qui resteraient indépendants des cellules hépatiques, et viendraient « franchement s'aboucher avec les espaces intercellulaires ». Ce seraient

(1) Ch. Sabourin. *La glande biliaire*, p. 40 et suiv.

là, disent-ils « d'anciens canalicules mis en évidence soit par le retrait des lobules hépatiques, soit par l'inflammation du tissu conjonctif au milieu desquels ils se trouvent ». Cette hypothèse nous semble difficile à admettre actuellement, et peu en rapport avec ce que nous savons de l'histologie normale du foie, et des modes réactionnels de la trabécule hépatique, au cours des divers états pathologiques.

Nous croyons donc que l'origine trabéculaire doit être admise, et que, si le pseudo-canalicule biliaire semble s'aboucher parfois dans un espace intercellulaire (sans jamais y progresser bien loin cependant), c'est qu'il émane non d'une trabécule située sur le même plan de coupe, mais peut-être d'une anastomose trabéculaire transversale située à un plan supérieur ou inférieur à celui examiné.

Voilà tout un ensemble de faits qui démontrent bien que dans la maladie de Hanot il y a *une lésion systématique du tractus biliaire*, un processus lent et diffus d'angiocholite et de péri-angiocholite portant surtout sur les canaux biliaires de moyen et de petit calibre.

Les choses peuvent aller encore plus loin, et, dans certains cas de cirrhose hypertrophique biliaire, on a constaté l'existence d'*abcès biliaires* typiques.

D'après Sabourin[1], la suppuration est d'abord intra-canaliculaire, et dans la cavité dilatée du canal biliaire se trouve un mélange de globules de pus et de cellules épithéliales cylindriques desquamées. Un degré de plus, et l'épithélium de revêtement disparaît tout à fait, en même temps que la paroi s'infiltre de petites cellules embryonnaires. Enfin, quand l'abcès est devenu plus volumineux, pisiforme parfois, il remplit tout l'espace porto-biliaire ; ses parois sont formées de dedans en dehors par une couche pulpeuse pyogénique, puis par du tissu conjonctif enflammé, enfin par le parenchyme hépatique refoulé et aplati.

Dans un cas de P. Lereboullet[2], ces abcès, assez volumineux, et d'aspect aréolaire, étaient nettement angiocholitiques, et paraissaient dus à l'entérocoque de Tiercelin.

Nous verrons combien est grande, au point de vue de la physiologie pathologique, la valeur de ces lésions d'angiocholite suppurée, que l'on s'étonne à première vue de constater, au cours d'un processus aussi lent et aussi peu pyogène que celui de la cirrhose hypertrophique biliaire.

D. *L'état du parenchyme trabéculaire* lui-même nous reste à étudier.

Il est assez variable suivant les points examinés.

Dans un petit nombre de lobules, en général, l'aspect normal est absolument changé : le lobule est envahi par le tissu de sclérose, dissocié, et ne présente plus que les cellules hépatiques atrophiées ou infiltrées de pigment ; souvent, dans l'espace porte correspondant, les canaux biliaires interlobulaires sont obturés par des thromboses pigmentaires, comme si la destruction du lobule était subordonnée à cette stagnation de la bile (Schachmann).

En d'autres points, c'est la transformation pseudo-canaliculaire massive d'un ou de plusieurs lobules que l'on pourra observer.

Mais, d'après Hanot, et c'est là un point sur lequel il insiste particulièrement, la plupart des lobules hépatiques conservent leurs caractères morphologiques normaux. Les trabécules gardent leur ordination radiée ; les cellules qui les composent restent polyédriques, leur protoplasma est finement granuleux, les

(1) Sabourin. Abcès biliaires dans la cirrhose, sans cholélithiase. *Progrès médical*, 1884.
(2) P. Lereboullet. *Soc. de biol.*, 11 juin 1899.

contours sont bien limités, le noyau se colore vivement par les réactifs nucléaires.

Non seulement la majorité des cellules hépatiques paraît saine, mais même bon nombre d'entre elles sont nettement hypertrophiées et présentent un noyau plus volumineux qu'à l'état normal, rarement double cependant (Hanot et Schachmann).

L'intégrité cellulaire, dans la cirrhose hypertrophique, forme ainsi l'un des caractères principaux de la maladie, et contraste avec les dégénérescences granulo-graisseuses ou pigmentaires si habituelles au cours des autres cirrhoses, en même temps que la dilatation des espaces intertrabéculaires correspond évidemment, d'après les mêmes observateurs, à des canalicules biliaires intra-lobulaires dilatés, et contenant par places de petits amas de pigment.

Comme autre preuve de la vitalité conservée et même accrue des cellules hépatiques dans la cirrhose hypertrophique, signalons que Prus[1] y a constaté l'existence de figures karyokinétiques assez nombreuses, même quand la cirrhose était accompagnée de dégénérescence graisseuse assez avancée.

Cette longue intégrité des éléments glandulaires ne doit pas surprendre, si l'on se rappelle que c'est par années que se compte la durée de la cirrhose hypertrophique biliaire, ce qui ne serait évidemment pas compatible avec une destruction cellulaire tant soit peu rapide.

On peut donc considérer, au moins pendant longtemps, la cirrhose hypertrophique biliaire comme une *maladie hépatique compensée* et, à cet égard, les résultats anatomo-pathologiques concordent avec les données physiologiques, qui montrent, le plus souvent, l'absence ou le caractère minime des signes chimiques de l'insuffisance hépatique.

Mais il ne faut pas davantage oublier que *la fin naturelle de la cirrhose hypertrophique biliaire, c'est l'ictère grave secondaire*, ce qui veut dire, en langage anatomique, la destruction terminale de l'épithélium hépatique. Le malade qui a servi de point de départ au mémoire de Hanot et Schachmann n'était pas mort de sa cirrhose hypertrophique; il avait été enlevé, en pleine période d'état de sa cirrhose, par une complication pneumonique intercurrente; aussi ses cellules hépatiques présentaient-elles au plus haut degré les caractères d'une vitalité conservée ou même accrue.

Mais prenons, au contraire, un cirrhotique arrivé au terme de son évolution pathologique, mourant par le progrès continu de sa lésion hépatique, et les résultats seront tout autres. Dans le cas de Jaccoud, par exemple, Brissaud constate que « les cellules glandulaires ne sont plus disposées en trabécules concentriques, et un grand nombre d'entre elles (le tiers au moins) sont fragmentées, dépourvues de noyau, ou même granulo-graisseuses. Cette altération de l'élément fondamental est surtout évidente vers le centre des îlots de parenchyme. Au contraire, dans le voisinage des plaques de sclérose, l'épithélium hépatique est relativement bien conservé ».

Concluons donc que, dans la cirrhose hypertrophique de Hanot, plus que dans toute autre cirrhose, *les cellules hépatiques peuvent conserver une vitalité normale ou même exaltée*, et cela aussi longtemps que le malade se défend et échappe aux accidents de l'ictère grave secondaire; mais avec l'apparition de

(1) Prus. *Bull. Soc. anat.*, 1887.

ceux-ci coïncident le plus souvent des lésions de dégénérescence cellulaire ultime, qui amènent la mort, pour ainsi dire, naturelle du cirrhotique.

Ajoutons, en terminant, que l'anatomie pathologique nous rend un compte très satisfaisant des grands symptômes cliniques de la maladie : le foie est hypertrophié, parce que, tout en conservant la majeure partie de ses territoires lobulaires, il subit une hyperplasie conjonctive énorme; il y a ictère, et ictère chronique, parce que les cellules hépatiques gardent longtemps l'intégrité de leur fonction biligénique, et que l'angiocholite et la péri-angiocholite des canaux biliaires de moyen et de petit calibre empêchent le libre écoulement de la bile sécrétée, et mettent le foie en état de rétention biliaire permanente.

Enfin, l'absence habituelle de l'ascite trouve son explication dans l'intégrité persistante du système veineux, et en particulier des veines sus-hépatiques.

IV

L'étiologie de la cirrhose hypertrophique biliaire reste un point presque complètement ignoré, pourrait-on dire, de l'histoire de cette maladie. Rien que de bien vague et de bien banal dans les causes actuellement admises de ce processus pourtant si nettement *spécifique*.

D'après les faits publiés, on peut dire que la cirrhose hypertrophique de Hanot s'observe surtout chez les hommes (22 fois sur 26 cas d'après Schachmann), et chez les adultes encore jeunes, entre 20 et 35 ans. Chez les enfants elle est rare; A. Gilbert et L. Fournier en ont cependant réuni 7 cas. Chez une fillette de 4 ans, la maladie débuta dès la seconde année, après une coqueluche compliquée de rougeole (Burgess[1]).

D'autre part, la cirrhose biliaire avec ictère chronique et splénomégalie paraît dans certains cas évoluer comme une maladie *héréditaire et familiale*; trois enfants de mêmes parents, dans les cas de Boinet, de Hasenclever[2]; hérédité très chargée aussi dans une famille observée par E. Boix.

Si nous ajoutons que bon nombre de malades sont des alcooliques avérés (8 cas sur 26), que d'autres sont d'anciens syphilitiques, lithiasiques, ou paludéens, nous aurons à peu près épuisé les résultats actuels de l'enquête étiologique.

Ils sont manifestement insuffisants.

L'alcoolisme est une cause bien banale en pathologie hépatique, et ce n'est pas sur le système biliaire qu'il semble localiser son action.

La syphilis, l'impaludisme, ont leurs lésions propres, leur syndrome clinique spécial.

La lithiase peut bien, quand il y a oblitération permanente du cholédoque, déterminer une cirrhose hépatique assez analogue à la maladie de Hanot, mais nous verrons qu'à côté des analogies existent des dissemblances anatomiques et cliniques qui ne permettent pas de confondre les deux affections.

La pathogénie actuelle de la cirrhose hypertrophique biliaire est bien établie au point de vue purement anatomique. Nous savons qu'il s'agit ici d'une maladie systématique du tractus biliaire envisagé dans son ensemble, dès son

(1) Burgess. *Medical Press*, 31 mai 1893.
(2) Hasenclever. *Berlin. klin. Woch.*, 7 novembre 1899.

origine à la cellule hépatique; que le processus sclérogène est essentiellement lié à l'angiocholite et à la péri-angiocholite des canaux biliaires de moyen et de petit calibre, et que l'ictère chronique, par rétention, relève de cette même lésion.

Quant à la cause de cette angiocholite radiculaire diffuse, tout le monde admet aujourd'hui que c'est dans une *infection chronique des voies biliaires*, très lente, et très atténuée, qu'il faut la chercher.

Dès 1893, cette origine infectieuse avait été admise par Hanot au point de vue anatomo-pathologique, et par A. Chauffard pour des raisons d'ordre clinique. Depuis lors, Kiener, A. Gilbert et L. Fournier, Boinet, L. Popoff, Kirikow, ont soutenu la doctrine de l'infection, et voici quels arguments ont été apportés en sa faveur.

Tout d'abord, d'après Hanot, les lésions répondent très exactement à celles du *foie infectieux*, d'où probabilité d'une pathogénie également microbienne. C'est là un raisonnement qui a perdu beaucoup de sa valeur, puisque nous ne pouvons plus aujourd'hui considérer le foie infectieux comme essentiellement différent du foie toxique.

D'autres arguments, plus valables, ont été également tirés de l'étude des lésions. Comme preuves d'infection, on a invoqué les hypertrophies ganglionnaires multiples que nous avons déjà signalées; la leucocytose, observée par Hanot et Meunier, avec des chiffres variant entre 9000 et 22000, en moyenne 15000 environ; il est vrai que cette leucocytose ne paraît pas constante, et n'a pas été retrouvée par Kirikow [1].

Les arguments d'ordre clinique sont peut-être plus convaincants, tirés de la spécificité apparente de la maladie qui suppose un processus pathogénique également spécifique, et tel que seule à peu près peut le réaliser l'infection (A. Chauffard); des analogies presque complètes qui rapprochent de la maladie de Hanot certaines cirrhoses biliaires d'origine calculeuse, et relevant de la colibacillose, comme dans un cas très net de A. Gilbert et L. Fournier [2].

Quant à l'argument décisif, à la preuve bactériologique, il fait encore défaut; résultats négatifs dans certains cas, douteux dans d'autres, et ne permettant de constater que des germes mal caractérisés, bacilles ou diplocoques. Rien, en somme, de probant ni de définitif à cet égard.

L'origine infectieuse de la maladie de Hanot est donc très probable, conforme à ce que nous savons, à ce que nous présumons. On ne peut pas encore dire que la preuve scientifique en soit donnée.

A plus forte raison ne peut-on rien affirmer sur la *nature* de cette infection, sur son caractère banal ou spécifique. Il est probable que ce qui la caractérise est surtout son caractère très lent et très atténué, en même temps que très chronique.

Peut-être, comme nous l'avons déjà dit, l'analyse des cas ultérieurs permettra-t-elle de différencier deux groupes de faits, à provenance dissemblable pour l'infection sclérogène : cirrhoses biliaires d'origine angiocholitique, et cirrhoses porto-biliaires d'origine splénique.

Ce jour-là, le démembrement pathogénique de la maladie de Hanot, que l'on pressent aujourd'hui plus qu'on ne peut le prouver, serait définitivement établi.

(1) V. Kirikow. *Zeit. f. klin. Med.*, 1899, t. XXXVI, p. 444.
(2) A. Gilbert et L. Fournier. *Soc. de biol.*, 10 juillet 1897.

Sans vouloir entrer ici dans la discussion du *diagnostic différentiel* de la cirrhose hypertrophique biliaire, qui comprendrait l'examen comparatif des différents ictères chroniques à gros foie, nous devons dire un mot de faits singuliers encore non classés, et dont la chirurgie hépatique nous a révélé l'existence, sinon la pathogénie. Deux exemples suffiront.

Un homme de 34 ans entre dans le service de Terrier [1] avec une tuméfaction du foie qui fait penser à la possibilité d'un kyste hydatique. On le ponctionne sans résultat; de l'ictère survient, et semble s'installer d'une façon chronique. Une laparotomie exploratrice est pratiquée, et permet de constater que le foie est très gros, congestionné, mais sans kyste ni tumeur, que les voies biliaires extra-hépatiques paraissent absolument saines. On établit une fistule biliaire, et, dès le cinquième jour après l'opération, le foie diminue de volume, les urines se dépigmentent, et la bile reparaît dans les fèces. Pour expliquer cette guérison rapide et un peu inattendue, on peut supposer avec Terrier que le facile écoulement de la bile par la fistule a fait cesser soit l'inflammation, soit l'état spasmodique des voies d'excrétion de la bile, permettant ainsi de nouveau l'afflux de la bile dans l'intestin.

Dans un cas analogue de Routier [2], chez un homme atteint d'ictère depuis trois mois, et déjà en état de dénutrition progressive, la laparotomie ne montre aucune lésion appréciable ni du foie ni des voies biliaires ; mais l'exploration de la région nécessite une véritable expression de la vésicule, une sorte de malaxation sous-hépatique. Malgré l'inutilité apparente de l'intervention, l'ictère disparaît en quelques jours et une guérison définitive est obtenue.

Ces cas, bien difficiles à interpréter, nous apprennent que certains ictères par rétention prolongée, sinon chroniques, et accompagnés d'hypertrophie hépatique, peuvent probablement ne relever que du simple catarrhal oblitérant des grosses voies biliaires.

Le diagnostic de cirrhose hypertrophique biliaire ne peut donc pas être un *diagnostic initial*. Il ne se justifie que par l'allure même de la maladie, avec sa lente évolution, ses alternatives de recrudescences et de rémissions.

La cirrhose hypertrophique biliaire peut-elle guérir ?

Aucun fait, jusqu'à présent, ne montre la possibilité de cette terminaison heureuse, au point de vue soit anatomique, soit clinique. On n'a encore jamais vu, dans un cas typique, l'ictère disparaître, le malade retrouver l'embonpoint et les forces, même en conservant son hypertrophie hépatique.

Le traitement n'en a pas moins une importance capitale, car s'il ne semble pas permettre d'espérer la guérison, au moins peut-il prolonger beaucoup la durée de la maladie, en prévenant l'échéance des accidents terminaux de l'ictère grave secondaire.

C'est donc essentiellement à la *thérapeutique préventive* qu'il faut recourir, et de celle-ci nous connaissons déjà, par de nombreux exemples précédemment étudiés, les indications et les méthodes. On devra donc proscrire tout excès alcoolique, tout surmenage physique ou vénérien, toute action du froid humide ; l'antisepsie intestinale permanente sera instituée ; le lait sera employé comme le meilleur des aliments et des diurétiques, mais il ne saurait suffire seul à l'alimentation des malades, souvent polyphagiques et amaigris ; on lui asso-

(1) F. Terrier. *Acad. de méd.*, 4 novembre 1890.
(2) Communication orale.

ciera donc l'emploi de substances à la fois très nutritives et peu aptes à la production de toxines intestinales, comme les œufs, les purées féculentes; les viandes elles-mêmes seront autorisées, en tant que le permettra l'état des voies digestives.

Comme *moyens thérapeutiques*, c'est surtout l'administration répétée de doses minimes de calomel qui a paru dans quelques cas donner de bons résultats. L'efficacité de l'iodure de potassium, si souvent prescrit en pareil cas, paraît au moins douteuse.

Reste une dernière voie thérapeutique, à peine ouverte, c'est la voie chirurgicale.

Tout ce que nous savons du traitement opératoire des infections biliaires, d'après les travaux de F. Terrier et de ses élèves, permet d'espérer que dans l'ouverture de la vésicule biliaire, dans l'évacuation au dehors de la bile infectée, nous trouverons une méthode capable, peut-être, de guérir cette longue maladie, ou tout au moins d'en enrayer l'évolution progressive.

V

La cirrhose calculeuse présente avec la maladie de Hanot des analogies assez nombreuses pour que ces deux groupes de faits aient pu parfois être confondus. Ils n'en ont pas moins chacun leur autonomie anatomique et clinique.

Rappelons tout d'abord que « cirrhose calculeuse » veut dire « cirrhose consécutive à l'oblitération calculeuse permanente des voies biliaires ». Et cela nous amène à poser la question suivante : Tout ictère chronique, dû à l'oblitération permanente des gros canaux biliaires extra ou intra-hépatiques, entraîne-t-il fatalement la cirrhose du foie? Ou, en d'autres termes, la *rétention biliaire pure et prolongée est-elle sclérogène*?

Si l'on s'en rapporte aux résultats expérimentaux que nous avons déjà exposés, la réponse devrait être affirmative.

Rappelons-nous les expériences classiques de Charcot et Gombault sur la ligature du cholédoque chez le cobaye. Très rapidement, le foie augmente de volume, les gros canaux biliaires se dilatent, il se fait un processus de sclérose envahissante, à la fois péri et intra-lobulaire, en même temps que les lobules s'atrophient et que, dans les espaces portes, se dessinent de nombreux pseudo-canalicules biliaires en continuité directe avec les trabécules hépatiques.

W. Legg avait déjà obtenu des résultats analogues chez le chat, et il avait noté qu'à mesure que se prolongeait la vie de l'animal opéré le volume du foie, primitivement accru, allait en diminuant.

Voilà donc une véritable *cirrhose biliaire expérimentale*; mais ces expériences datent d'une époque où l'asepsie opératoire ne pouvait encore être pratiquée, et leurs résultats sont entachés d'une cause d'erreur; non seulement la *rétention biliaire* intervenait, mais aussi l'*infection opératoire*, et de cela l'examen histologique apportait déjà les preuves.

En effet, Charcot et Gombault avaient parfaitement observé et décrit la formation de petits abcès biliaires péri-canaliculaires, par péri-angiocholite suppurée; de nodules embryonnaires siégeant dans le lobule, mais ordinairement au voisinage des fentes; ils avaient même constaté l'existence de vibrions dans

la bile stagnante, et en avaient admis, par hypothèse, le rôle pathogénique et pyogène.

A côté de ces faits de *ligature septique* du cholédoque, examinons les résultats de la *ligature aseptique* du même canal.

Lahousse ([1]) lie le cholédoque chez des grenouilles, des cobayes, des lapins. Comme premières lésions, il observe un état de congestion sanguine avec vaso-dilatation, de la rétention biliaire, puis, ultérieurement, une hyperplasie conjonctive interlobulaire, avec atrophie lente et centripète des lobules hépatiques, des altérations cellulaires de tuméfaction trouble ou de stéatose. Pas d'abcès biliaires, du reste, ni lésions angiocholitiques.

E. Dupré ([2]) constate de même chez le chien (3 mois après une ligature aseptique du cholédoque qui s'était un peu desserrée et ne causait qu'une obstruction incomplète) des lésions de rétention biliaire aseptique, sans suppuration ni infiltration embryonnaire, avec légère stéatose périportale et péri-sus-hépatique; il fait observer, très justement, toute l'analogie de ces lésions, beaucoup plus mécaniques qu'inflammatoires, avec les lésions rénales obtenues par Straus et Germont en 1882, plus récemment par Albarran, après la ligature aseptique des uretères.

Voilà donc deux modes de réaction différents du parenchyme hépatique et des voies biliaires, suivant qu'il y a simple obstacle à la circulation de la bile, ou en même temps infection biliaire.

Cette dichotomie anatomique et clinique, nous allons la retrouver tout aussi nette dans l'histoire des *cirrhoses calculeuses* du foie. Quelques faits bien étudiés nous serviront de types; ce sont de véritables expériences toutes faites.

A l'autopsie d'une vieille femme morte de fracture de jambe compliquée de plaie, Brissaud et Sabourin ([3]) constatent une obstruction totale de la branche gauche du canal hépatique par un calcul biliaire enclavé.

Le lobe droit du foie est resté normal, avec ses voies biliaires perméables; mais le lobe gauche tout entier est atrophié, ne forme plus qu'une mince languette, dont la surface est bosselée, comme couverte de circonvolutions séparées par des sillons plus ou moins profonds. Les sillons sont jaune brunâtre, les saillies plus pâles, ocreuses ou grisâtres. Le parenchyme donne à la main qui le presse la sensation d'une éponge; il montre, sur les coupes, un tissu caverneux dont les aréoles contiennent un liquide visqueux et à peine teinté de jaune.

Histologiquement, on constate l'existence d'une cirrhose porto-biliaire très limitée; les canaux biliaires sont largement dilatés, et hypertrophiés en même temps, ils refoulent et atrophient par compression le parenchyme hépatique voisin, mais sans qu'il y ait vraiment de cirrhose parenchymateuse.

Cette cirrhose lente péri-canaliculaire s'étend excentriquement du hile du foie à la périphérie de l'organe, par une sorte d'angiocholite chronique hypertrophique. Les veines portes sont rétrécies, atrophiées, très riches en fibres élastiques; les veines sus-hépatiques présentent de même un accroissement énorme de tissu élastique dans leurs parois. Les artères n'offrent point de lésions notables.

([1]) Larousse. *Arch. de biol.*, 1887, t. VIII, fasc. 1.
([2]) E. Dupré. Thèse, 1891, p. 204.
([3]) E. Brissaud et Ch. Sabourin. *Arch. de phys.*, 1884, t. I, p. 345

Nulle part, sur le bord des plaques scléreuses, on ne trouve de néoformations de pseudo-canalicules biliaires.

Même atrophie du lobe gauche du foie, dans un autre cas rapporté par les mêmes auteurs, mais ici le calcul oblitérant avait disparu, et il y avait de plus, dans le lobe droit, des lésions généralisées de cirrhose porto-biliaire, avec formation de nombreux pseudo-canalicules par hépatite parenchymateuse.

Voilà donc, sous leur forme la plus typique, les lésions de la *cirrhose calculeuse aseptique*, par simple rétention chronique de la bile : dilatation des canaux biliaires, parfois énorme [1]; angiocholite chronique hypertrophique; atrophie par refoulement du parenchyme hépatique; transformation élastique des sys-

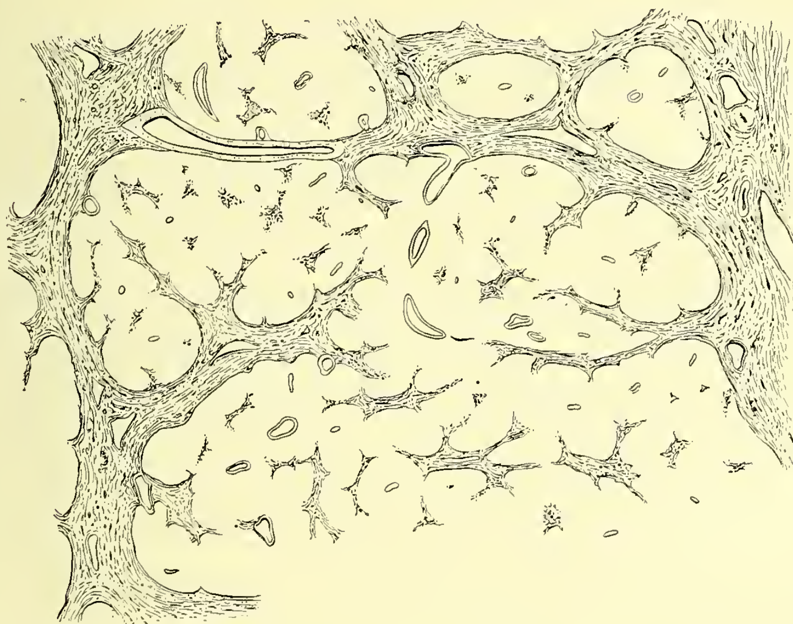


Fig. 17. — Cirrhose porto-biliaire à grandes travées, d'origine calculeuse. Intégrité des veines hépatiques (Ch. Sabourin).

tèmes veineux du foie; le tout sans réaction inflammatoire aiguë ou subaiguë, sans infiltration embryonnaire du tissu scléreux, ni formation de pseudo-canalicules biliaires. Comme résultat, *atrophie hépatique*, disparition des acini glandulaires, persistance seulement de la capsule de Glisson, des espaces et canaux portes, et d'un tissu cellulo-élastique intermédiaire (Brissaud et Sabourin).

Ajoutons que, si les lésions ont pu arriver à ce degré extrême, c'est parce qu'elles étaient *partielles*; généralisées, elles eussent équivalu à une suppression totale du foie, c'est-à-dire à un état incompatible avec toute survie.

Reste à se demander *comment* se produisent ces lésions complexes de la cirrhose calculeuse. Plusieurs facteurs pathogéniques doivent être distingués.

La rétention biliaire joue d'abord un rôle mécanique incontestable; la bile incessamment sécrétée s'accumule sous pression dans ses canaux vecteurs,

[1] M. Raynaud et Ch. Sabourin. Un cas de dilatation énorme des voies biliaires. *Arch. de physiol.*, 1879.

force leur résistance et les dilate; puis elle se modifie dans ses propriétés chimiques, et peut subir deux évolutions différentes : tantôt elle perd son aspect caractéristique, se transforme en un liquide muqueux, visqueux, pâle ou à peine teinté en jaune, et qui semble bien plutôt sécrété par les glandes pariétales des conduits biliaires que par les trabécules hépatiques elles-mêmes; tantôt, au contraire. les matériaux pigmentaires continuent à être formés, mais se séparent de leur véhicule liquide, sous forme de *boue biliaire*, à petits grains noirâtres et granuleux, analogues à des grains de tabac. La lithiase oblitérante devient ainsi, par la stase biliaire qu'elle détermine, une cause de lithiase secondaire intra-hépatique, avec calculs parfois ramifiés ou simple gravelle biliaire.

A l'action mécanique initiale s'ajoute ainsi une action irritante secondaire due au contact prolongé d'une bile modifiée et altérée; d'où le double processus d'ectasie biliaire et d'angiocholite chronique hypertrophique.

D'autre part, la bile, même pure, n'est pas un liquide indifférent pour les éléments anatomiques, et semble jouer, à leur égard, le rôle d'un agent irritant et nocif. De cette action phlogogène et parfois presque nécrobiosante de la bile en stagnation, la clinique humaine ne nous offre que des preuves assez peu convaincantes; les autopsies sont presque toujours trop tardives pour cela.

Mais l'expérimentation, aidée des méthodes actuelles de l'histologie fine, ne permet pas de douter du fait. Steinhaus [1] a repris récemment chez le cobaye les expériences de ligature aseptique du cholédoque. Dès la sixième heure se montrent dans le foie des foyers de nécrose cellulaire, qui s'accroissent bientôt, et peuvent comprendre plusieurs lobules. Le protoplasma se charge de grosses granulations, le noyau se colore de plus en plus faiblement, puis perd toute affinité pour les réactifs nucléaires; il ne reste plus, de la cellule, qu'un petit amas granuleux, mal délimité, et qui se colore par les réactifs protoplasmiques, alors que toute trace de noyau a disparu.

Autour de ces petits foyers de nécrobiose, les cellules hépatiques entrent presque immédiatement en karyokinèse, par un processus de régénération partielle mais toujours imparfaite. On ne constate, du reste, autour des îlots nécrobiotiques que de rares cellules embryonnaires, et il ne se fait ni hyperplasie conjonctive, ni pseudo-canalicules biliaires.

A cette action phlogogène directe de la bile stagnante, et surtout probablement des acides et pigments biliaires, s'ajoutent les troubles circulatoires secondaires par compression des vaisseaux sanguins, et c'est ainsi que, sous l'influence de ces divers éléments pathogènes cumulés, se crée et évolue le syndrome anatomique de la cirrhose calculeuse, avec ses lésions complexes, à la fois ectasiques, inflammatoires et dégénératives.

Il ne semble pas nécessaire, pour cela, que l'oblitération biliaire soit définitive; il suffit qu'elle ait duré un certain temps, dont les limites sont, du reste, difficiles à préciser. Mais, dans bien des cas (Raynaud et Sabourin, Brissaud et Sabourin, Kelsch), le calcul oblitérant peut avoir disparu au moment de l'autopsie, alors que les lésions restent assez caractéristiques pour pouvoir être imputées à une ancienne occlusion biliaire lithiasique.

Si en même temps qu'oblitération calculeuse il y a eu *infection biliaire*, les

(1) J. Steinhaus. Ueber die Folgen des dauernden Verschlusses des Ductus choledochus: *Archiv. f. exper. Path. und Pharm.*, t. XXVIII, p. 432.

résultats anatomiques sont un peu différents; un cas publié par Kelsch [1] peut servir de type.

Le foie est encore atrophié, mais à un très faible degré (1574 grammes); il est finement granuleux à sa surface, lisse sur la coupe. Son parenchyme est d'un vert olive pâle, assez ferme, mais sans induration cirrhotique. Les canaux biliaires sont dilatés sans être suppurés, mais une série d'abcès criblent le foie, variant du volume d'un noyau de cerise à celui d'une noisette.

Histologiquement, on trouve une cirrhose porto-biliaire des plus nettes, avec épaississement de la gaine de Glisson, et stratification conjonctive prédominant autour des canaux biliaires dont la paroi elle-même est très hypertrophiée.

Mais cette cirrhose porto-biliaire par rétention septique diffère de celle que nous avons étudiée plus haut par deux caractères principaux. Partout, le tissu de sclérose est semé de nombreuses cellules rondes qui attestent un travail inflammatoire très actif; et, de plus, les lobules sont attaqués, dissociés, par les prolongements intra-lobulaires du tissu scléreux, et en même temps par régression pseudo-canaliculaire des trabécules.

Il y a donc « une hépatite diffuse, à la fois intra et extra-lobulaire, à caractère dégénératif, aboutissant à l'atrophie de l'organe sans induration marquée et sans état granuleux ». (Kelsch.)

Ainsi, à des caractères communs avec la cirrhose calculeuse aseptique, s'ajoutent des caractères nouveaux, dus à des lésions plus franchement inflammatoires du parenchyme aussi bien que du stroma conjonctif. Mais l'ensemble du processus ne peut jamais arriver à une évolution aussi complète que dans la cirrhose aseptique, la gravité des phénomènes cliniques ne permettant pas une bien longue survie dès que l'infection biliaire est entrée en jeu.

Nous pouvons apprécier, maintenant, l'ensemble des différences qui separent la cirrhose hypertrophique biliaire de Hanot de la cirrhose calculeuse.

Dans le premier cas, la cellule hépatique reste très longtemps saine ou même en état d'hyperactivité fonctionnelle; les voies biliaires sont perméables, non dilatées, et seuls les canaux de moyen et petit calibre présentent les lésions de l'angiocholite chronique hypertrophique; les pseudo-canalicules biliaires existent constamment, et atteignent souvent un incroyable degré de multiplication; enfin le foie est le siège d'une hypertrophie progressive et qui devient énorme.

La cirrhose calculeuse tend, au contraire, à l'atrophie hépatique, et arriverait à l'annihilation du parenchyme sécréteur si la survie pouvait être d'assez longue durée. Dès le début, la cellule glandulaire souffre de la rétention biliaire, peut même en mourir sous forme de foyers multiples de nécrobiose. Les voies biliaires sont dilatées au-dessus de l'obstacle, et leur degré d'ectasie est en rapport direct avec l'ancienneté de l'enclavement calculeux. La réaction inflammatoire du parenchyme et du stroma conjonctif varie suivant qu'il y a ou non infection biliaire surajoutée à l'occlusion.

Il faut, du reste, reconnaître que, pour certaines cirrhoses calculeuses septiques à évolution très lente, les analogies avec la maladie de Hanot peuvent devenir très grandes, et le cas que nous avons déjà cité de A. Gilbert et L. Fournier en est un exemple.

(1) A. KELSCH. Deux cas de cirrhose par rétention de la bile. *Revue de méd.*, 1881, p. 96

L'histoire clinique des cirrhoses calculeuses est à peu près nulle, en ce sens que, chez un malade atteint d'ictère chronique par oblitération calculeuse, il est bien difficile d'apprécier cliniquement l'état anatomique du parenchyme hépatique. Tout au plus, une diminution graduelle du volume du foie pourrait-elle permettre de soupçonner les progrès de la cirrhose en évolution.

Malgré l'envahissement fibreux du parenchyme, l'ascite fait le plus souvent défaut, et Brissaud et Sabourin en ont donné la raison : c'est qu'en pareil cas il se fait une véritable suppléance circulatoire par l'intermédiaire des veines sus-hépato-glissoniennes, c'est-à-dire de ces ramifications sus-hépatiques qui s'étendent perpendiculairement de la gaine de Glisson porto-biliaire aux confluents sus-hépatiques voisins.

L'ascite a cependant été notée dans quelques observations (Du Castel, Beale), mais peut-être l'alcoolisme des sujets pouvait-il être mis en cause.

Le traitement de la cirrhose calculeuse doit être essentiellement préventif. Il relève de la chirurgie biliaire, et *l'on ne doit pas*, à l'heure qu'il est, laisser évoluer l'ensemble des lésions qui succèdent à l'oblitération lithiasique du cholédoque. On devra, suivant les cas, essayer de remplir l'une des deux indications opératoires suivantes : ou bien, si c'est possible, désenclaver le calcul et rétablir la perméabilité biliaire ; ou éviter tout au moins la rétention biliaire, soit en établissant une fistule biliaire externe, soit en abouchant directement le fond de la vésicule dans l'intestin par la cholécystentérostomie.

CHAPITRE XX

SIDÈROSE HÉPATIQUE ET CIRRHOSES PIGMENTAIRES

Depuis vingt ans tout un chapitre nouveau s'est ouvert en pathologie hépatique, consacré à l'étude des pigments ferrugineux, dans leurs rapports avec les lésions du foie. Malgré le grand nombre des travaux parus, bien des points restent encore indécis ; mais cependant assez de résultats sont acquis pour que l'on puisse aujourd'hui donner une description d'ensemble de la *sidérose hépatique*. C'est le prologue nécessaire des *cirrhoses pigmentaires* [1].

L'étude des pigmentations d'origine ferrugineuse est de date récente : c'est Quincke (1875-1877) qui, le premier, en se basant sur de nombreuses constatations anatomiques et expérimentales, observa l'accumulation du fer dans le foie et créa le nom de « sidérose ». Il est utile d'être bien fixé sur ce que l'auteur lui-même, et après lui ses élèves et les auteurs allemands, décrivent sous ce nom ; ce point est de toute importance, car récemment encore il a donné lieu à

[1] Sur la question de la *Sidérose hépatique*, consulter les travaux suivants : LAPICQUE, *Étude sur la rubigine*. Thèse de doctorat ès sciences. Paris, 1897, et *Soc. de biol.*, 1896 et 1897, *passim*. — E. JEANSELME et P.-H. PAPILLON. Signification du pigment ocre. *Soc. méd. des hôp.*, 23 avril 1897. — H. QUINCKE. *Specielle Path. und Therapie*, von H. Nothnagel, vol. XVIII, 1re partie, p. 575-600. Vienne, 1899. Tables donnant le dosage du fer hépatique dans un grand nombre de faits expérimentaux et pathologiques. — J. CASTAIGNE. *Sidérose et cirrhoses pigmentaires*. Mémoire inédit, présenté pour le concours de la médaille d'or de l'Internat, et devant paraître dans l'Encyclopédie Léauté. J'ai pu, grâce à l'obligeance de M. J. Castaigne, utiliser largement cet important travail.

des discussions entre savants français[1], et d'ailleurs il est nécessaire de connaître l'opinion de Quincke, pour bien montrer la différence qui existe entre sa conception de la sidérose et celle que nous allons en donner d'après les travaux des auteurs français. Nous ne pouvions mieux faire, à ce point de vue, que de nous rapporter aux travaux de Quincke lui-même et notamment à son article tout récent de l'Encyclopédie de Nothnagel.

A son avis, il y a sidérose quand la proportion du fer dans le foie est assez considérable, pour que le tissu prenne, sous l'action du sulfhydrate d'ammoniaque, une teinte noire prononcée : « La coloration vert noir très foncée, que l'on trouve macroscopiquement et microscopiquement par la réaction du sulfhydrate d'ammoniaque, indique, d'une manière frappante, l'augmentation de l'organe en fer ! J'ai appelé cet état, la *sidérose hépatique*. L'examen microscopique avec des grossissements croissants montre qu'il s'agit, dans la règle, d'une coloration diffuse des cellules hépatiques. Dans les degrés élevés de sidérose, le foie présente déjà, à l'œil nu, une coloration brun roux, et, au microscope, on aperçoit des granulations brunâtres dans les cellules et les capillaires. »

Dans l'esprit, comme dans le texte de Quincke, « sidérose hépatique » signifie donc : accumulation dans le foie de substances ferrugineuses donnant la réaction ferrique. Cet auteur eut le mérite de mettre en relief ce fait, non étudié jusqu'à lui, que, dans certaines conditions cliniques et expérimentales, la richesse du foie en fer peut augmenter, mais il ne se préoccupa pas de savoir à quel taux commence l'augmentation du fer dans le foie, et ne fixa pas une limite physiologique d'où l'on pourrait faire partir tous les cas pathologiques ; il ne fit que signaler accidentellement la possibilité d'infiltration ferrugineuse sous la forme pigmentaire, et ne se préoccupa nullement de la nature chimique de la sidérose.

Et cependant ces notions encore vagues établies par Quincke, ayant attiré l'attention sur un ordre de faits encore inconnus, préparèrent l'étude des pigments ferrugineux dont la présence est constante dans les foies atteints de sidérose. C'est dans les travaux de Neumann qu'est précisée pour la première fois l'existence de pigments d'origine sanguine : cet auteur montre qu'il y a des pigments qui donnent la réaction ferrique ; malheureusement, il réunit sous le nom générique commun d'hémosidérine toutes les combinaisons ferrugineuses de l'organisme qui donnent les réactions ferriques (c'est-à-dire qui noircissent par le sulfhydrate d'ammoniaque et bleuissent par le ferrocyanure de potassium en solution chlorhydrique), aussi bien la ferratine de Schmiedeberg et l'hépatine de Zaleski contenues à l'état diffus dans les cellules, que les pigments proprement dits.

L'hémofuchsine est encore moins distincte au point de vue chimique : elle comprend les pigments qui ne donnent pas la réaction ferrique ; or l'absence de cette réaction ne prouve nullement que ces pigments ne contiennent pas de fer, et en réalité sous le nom d'hémofuchsine on a groupé une série de pigments de nature tout à fait différente, contenant ou non du fer dans leur composition.

Quant au terme d'hémochromatose employé par Recklingausen pour désigner tous les pigments, il montre combien cet auteur était peu fixé sur la nature des différents pigments, qu'il préférait confondre sous un même nom

[1] Voir, à ce sujet, la discussion très intéressante entre Lapicque et Regaud, dans les *Bulletins de la Soc. de biol.*, du 10 avril, 1er et 15 mai 1899.

générique. Les chimistes allemands eux-mêmes se chargèrent d'ailleurs de montrer le peu de précision scientifique qui existait dans les termes employés par Quincke, Neumann et Recklingausen. C'est Kunkel surtout, qui a cherché à définir chimiquement ces différents pigments : étudiant avec grand soin les pièces anatomiques d'un cas de maladie de Werlhoff observé par Hindenlang, il pense que le pigment ne peut être autre chose que de l'hydrate ferrique. Il arrive à cette conclusion, d'ailleurs, beaucoup plus par le raisonnement que par l'analyse chimique ; il a constaté, dans son cas, que les ganglions lymphatiques contiennent presque le tiers de leur poids sec d'oxyde de fer, ce qui, dit-il, ne peut se comprendre que de deux façons: ou bien parce qu'il ne reste que très peu de substance ganglionnaire, ou bien parce que l'oxyde de fer se trouve combiné sous forme d'hydrate ferrique. Mais, en réalité, Kunkel n'a pas isolé la substance ferrugineuse qui forme les pigments de la sidérose : cette découverte devait être tout à l'honneur de l'École française et en particulier de Lapicque. D'ailleurs, les auteurs allemands n'admirent pas, sans conteste, les conclusions de Kunkel : c'est ainsi que Zalcski, rapportant un cas de maladie de Werlhoff, analogue à l'observation de Hindenlang, déclare, après avoir dosé le fer des organes, que dans son cas il ne peut pas être question d'hydrate ferrique, et il fait remarquer que, d'ailleurs, le malade de Kunkel avait été soumis à un traitement ferrugineux. De même, Neumann déclare qu'il est difficile de considérer le pigment ocre, comme formé d'hydrate ferrique. A la même époque, Nasse, qui avait fait déjà toute une série de constatations intéressantes sur les grains de fer contenus dans la rate des vieux chevaux, arrive à les isoler et déclare qu'il y a toujours des matières albuminoïdes et une petite quantité de nucléine comme éléments associés au fer. C'est également l'opinion de Quincke « qui considère comme vraisemblable que le fer est uni avec des substances organiques ».

En somme, nombreuses constatations anatomiques classées sous le nom de sidérose ou d'hémochromatose, mais insuffisance des notions anatomiques et pathogéniques concernant la formation des pigments et les lésions qu'ils peuvent produire en se déposant dans les organes; insuffisance des notions chimiques au sujet de la composition réelle des pigments ; absence totale de notions chimiques au sujet de la sidérose : tel était le bilan de la littérature allemande en 1882.

A cette date apparaît le mémoire de Hanot et Chauffard, qui, sous le nom de « cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré », décrivent un type clinique caractérisé par l'association de trois grands syndromes : diabète sucré, hypertrophie scléreuse du foie avec ses conséquences, mélanodermie. A l'autopsie de ces malades, on trouve une cirrhose bi-veineuse, avec infiltration pigmentaire considérable du foie et de tous les organes examinés à ce point de vue spécial.

Depuis la publication de ce mémoire, les cirrhoses pigmentaires ont été très soigneusement étudiées, en France surtout. Au point de vue anatomo-pathologique, les travaux de Brault et Galliard, de Kiener, et surtout de Letulle permettent de se rendre compte de la localisation des pigments dans les différents organes, et d'éclaircir certains points de la pathogénie de ces cirrhoses. Quant à l'étude clinique des observations nouvelles, elle montrait combien était exacte la description de Hanot et Chauffard ; les mémoires originaux et les thèses qui se publient chaque année, Dutournier, Acard, Calmettes, Caramanos, Car-

deilhou, Léon Meunier, en France; les travaux de Buss, Kretz, Anschutz, en Allemagne, ne font que confirmer les grandes lignes du tableau clinique qui avait été tracé dès le début, mais en montrant cependant que chaque symptôme pris en particulier peut manquer, et qu'il peut y avoir de véritables formes frustes de la cirrhose pigmentaire.

L'étude de cette forme particulière de la sidérose hépatique permit de découvrir la nature chimique des pigments. C'est A. Gilbert qui, le premier, rechercha la réaction ferrique sur un foie d'un malade mort de diabète bronzé, et qui montra que la plus grande partie des pigments se colore en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque et en bleu par l'acide chlorydrique et le ferrocyanure de potassium. Cette réaction fut, depuis lors, contrôlée dans tous les cas de cirrhoses pigmentaires. Mais c'était peu de savoir que le pigment ocre était de nature ferrugineuse, il était nécessaire, pour en spécifier la nature, de connaître exactement sa composition chimique. Auscher et Lapicque y arrivèrent en dissolvant les tissus dans de la soude étendue et chaude : alors, les granulations pigmentaires se déposent, inaltérées, au fond du tube. On lave le dépôt avec de l'eau distillée, on sépare par décantation, et on obtient une pâte jaune rougeâtre qui devient brune en se desséchant, ressemblant ainsi à de la rouille pulvérisée. Ce résidu présente toutes les réactions ferriques, et il est facile de s'assurer qu'il s'agit d'hydrate ferrique dont la formule chimique serait $2\ Fe^2\ O^3, 3\ H^2O$. C'est la *rubigine* de Lapicque et Auscher. On voit donc combien, grâce aux recherches des auteurs français, nous sommes loin des hypothèses vagues qu'émettait Quincke sur la nature chimique des pigments du foie. A l'heure actuelle, on peut définir scientifiquement la sidérose hépatique : c'est l'infiltration des cellules et du tissu conjonctif du foie par la rubigine.

Si maintenant, on cherche à résumer d'une façon impartiale l'apport scientifique des travaux allemands et français à la question si complexe de sidérose hépatique, on voit que c'est Quincke et ses élèves qui ont attiré l'attention sur la sidérose et ont montré sa fréquence. D'autre part, il est juste de dire que grâce aux travaux des physiologistes français on a pu définir scientifiquement ce qu'est la sidérose. Enfin c'est à Hanot et à Chauffard que revient d'avoir isolé, dans l'ensemble si diffus des sidéroses hépatiques, un type clinique tout à fait spécial : la *cirrhose pigmentaire*.

Nos connaissances actuelles sur l'infiltration pigmentaire du foie sont donc très étendues et suffisamment précises, mais pour mettre un peu d'ordre dans les faits publiés, il faut envisager successivement l'infiltration pigmentaire simple sans cirrhose, et d'autre part les cirrhoses pigmentaires.

I

INFILTRATION PIGMENTAIRE SIMPLE

Sous ce nom nous entendrons tous les cas dans lesquels on rencontre des pigments ferrugineux dans le foie, sans qu'il existe de lésions scléreuses. Nous n'adoptons pas le terme de dégénérescence pigmentaire proposé par certains auteurs, car nous montrerons tout à l'heure que le dépôt des pigments dans le foie doit être considéré bien plutôt comme une réserve ferrugineuse que comme une dégénérescence proprement dite.

Nature de l'infiltration pigmentaire simple. — Le simple examen, sans coloration, d'une coupe histologique de foie, peut permettre d'affirmer l'existence de granulations ferrugineuses. Elles se montrent sous l'aspect de granulations translucides, jaune orangé ou ambré, présentant toujours un contour net et réfringent.

Mais les colorations classiques ne permettent pas de doute sur la nature de ce pigment : si on plonge la coupe à examiner pendant quatre à cinq minutes dans le sulfhydrate d'ammoniaque, qu'on la lave à grande eau, puis qu'on la monte, les granulations prennent une coloration vert noir très intense. De même si une autre coupe est laissée pendant un quart d'heure dans une solution saturée de ferrocyanure de potassium, puis lavée à grande eau et traitée par de l'acide chlorhydrique chimiquement pur, les granulations de pigments ferrugineux prennent une coloration bleu de Prusse caractéristique. Ces réactions sont spéciales au pigment ocre ou rubigine et permettent de le différencier du pigment noir ou mélanine que l'on rencontre surtout dans la maladie d'Addison et qui ne présente pas la réaction du ferrocyanure, et du pigment brun ou pellosine qui reste brun après l'action du sulfhydrate d'ammoniaque et du mélange de ferrocyanure et d'acide chlorhydrique.

C'est ce pigment ocre ainsi caractérisé dont Auscher et Lapicque ont pu déterminer chimiquement la nature : il s'agit, comme nous l'avons déjà dit, d'un hydrate ferrique qui est absolument identique à celui que nous retrouverons dans les cirrhoses pigmentaires.

Fréquence de l'infiltration pigmentaire simple. — Les cas dans lesquels on trouve à l'autopsie une infiltration des cellules hépatiques par la rubigine sans qu'il y ait de sclérose, sont beaucoup plus fréquents que les observations publiées jusqu'à ces derniers temps n'avaient permis de le supposer. Lapicque et Guillemonat ont cherché l'existence d'infiltrations par le pigment ocre, sur 55 autopsiés de tout âge et de tout sexe, morts de maladies diverses : ils ont constaté 7 fois la présence de pigment ocre. Cette statistique est incomplète en ce sens que ces auteurs n'ont recherché la rubigine que dans la rate, et ont envisagé un nombre restreint de cas. A ce point de vue, la statistique de Castaigne est beaucoup plus intéressante. Il a recherché l'existence du pigment ocre dans le foie systématiquement dans 300 autopsies faites dans les services de MM. Achard, Chauffard, et Gilbert, et il a trouvé des pigments ferrugineux 31 fois, c'est-à-dire dans 10 pour 100 des cas et même un peu plus. On voit donc, en somme, que l'infiltration par le pigment ocre est bien plus fréquente qu'on ne le dit en général; cela vient de ce que, jusqu'à présent, l'attention n'avait été attirée que par les cas extrêmes dans lesquels la coloration rouillée des organes était évidente.

Organes dans lesquels siège le pigment ocre. — Dans les cas d'infiltration pigmentaire simple, le foie est loin d'être le seul organe envahi par la rubigine. La statistique de Castaigne est très précise en ce sens : sur ses 31 cas dans lesquels le foie était infiltré de pigment ocre, on retrouvait en même temps de la rubigine 31 fois dans la rate et dans les ganglions mésentériques; 21 fois dans le rein; 15 fois dans le pancréas; beaucoup plus rarement dans les autres glandes, jamais dans le myocarde ni dans la peau.

Castaigne oppose ces localisations spéciales à celles qui ont été relevées dans

les cirrhoses pigmentaires et que Rendu et de Massary avaient résumées de la façon suivante : « Absence ou rareté du pigment dans une des glandes les plus actives de l'économie, le rein : présence constante dans les fibres musculaires du myocarde ».

Cette différence de localisation du pigment ocre permet à elle seule de supposer que dans les deux cas — infiltration pigmentaire simple et cirrhoses pigmentaires — le processus pathogénique n'est peut-être pas le même.

Maladies au cours desquelles se produit l'infiltration pigmentaire simple. — Expérimentalement, on a pu reproduire l'infiltration du foie par le pigment ocre, en injectant dans le péritoine d'un animal du sang d'un autre animal de même espèce.

En clinique on constate l'infiltration par la rubigine dans des conditions analogues, c'est-à-dire dans les cas d'épanchement de sang dans une séreuse et dans les maladies hémorragipares.

Tous les épanchements intra-séreux de sang ne donnent pas forcément lieu au dépôt de grains de rubigine dans le foie : dans les cas par exemple où l'hémorragie est produite par une plaie perforante, il est assez rare que l'on constate la présence de pigment ocre dans le foie ; au contraire, dans les cas d'ascite hémorragique due à une péritonite cancéreuse ou à un kyste proliférant de l'ovaire, il est rare que l'infiltration ferrugineuse ne se produise pas.

L'anémie pernicieuse doit être mise sur le même plan que les hémorragies intra-péritonéales au point de vue de la production du dépôt de rubigine. Personnellement, nous avons eu l'occasion, avec Castaigne, d'examiner histologiquement les organes provenant de quatre cas d'anémie pernicieuse : l'infiltration pigmentaire du foie était très notable. Si nous rapprochons nos observations de celles de Quincke, de Hunter, de Jeanselme et Papillon, de Gilbert et Garnier, nous pouvons conclure que le dépôt de pigment ocre dans le foie est constant au cours de l'anémie pernicieuse.

Le purpura, ainsi que toutes les hémorragies sous-cutanées, donne presque à coup sûr lieu à de l'infiltration pigmentaire. Les observations détaillées de Castaigne, jointes à celles de Hindelang, Gilbert et Grenet, Apert, montrent que si l'on examine avec soin les organes des malades morts de purpura, on retrouve toujours de l'infiltration ocre en telle abondance que la coloration du foie peut en être modifiée et attirer l'attention comme dans le cas de Hindelang.

La seconde méthode expérimentale grâce à laquelle on a pu produire dans le foie et les autres tissus un dépôt de pigment ocre, a été la destruction des globules rouges dans le sang circulant par les poisons spécifiques des globules rouges (toluylène-diamine, sulfure de carbone), ou par des toxines microbiennes.

En clinique, on a pu relever des faits analogues. Dalché a observé un cas d'intoxication par l'acide pyrogallique ayant entraîné la mort en quatre jours ; à l'autopsie on trouva du pigment ocre dans le foie, la rate et le rein. Pauly (de Lyon) fit la même constatation à la suite d'intoxication aiguë par l'absinthe ; Hayem et Ghicka dans un cas d'empoisonnement par une substance méthémoglobinisante de nature inconnue.

Les toxi-infections qui cliniquement peuvent être accusées d'avoir produit l'infiltration de pigment ocre sont, en dehors de la malaria qui forme un groupe

spécial que nous étudierons à part, la tuberculose qui représente 5 cas dans les 50 observations de Castaigne, et qui a été signalée aussi par Sabourin, Lapicque et Guillemonat, Brault, Weinberg, etc.; la fièvre typhoïde et la pneumonie qui représentent chacune deux cas dans la statistique de Castaigne.

Physiologie pathologique de l'infiltration pigmentaire simple. — De l'ensemble des faits que nous venons de rappeler nous pouvons déduire déjà que, en clinique, l'infiltration pigmentaire du foie, lorsqu'elle n'est pas compliquée de cirrhose, ne donne lieu à aucun symptôme qui force l'attention. C'est simplement une modification anatomique qui se produit dans des conditions diverses, mais dont il nous semble assez facile maintenant de résumer les causes déterminantes.

Cette pigmentation se produit toutes les fois que les globules rouges sont détruits en quantité notable, ce qui peut arriver dans deux circonstances principales : d'une part à la suite des extravasations sanguines dans le péritoine, les séreuses, le tissu cellulaire, etc.; d'autre part, à la suite des intoxications sanguines dont le type expérimental est l'empoisonnement par la toluylène-diamine et dont le type clinique peut être réalisé par des poisons chimiques variables et par toutes les toxines qui s'attaquent particulièrement aux globules rouges.

Les globules rouges mis ainsi en état d'infériorité sont rarement détruits dans le sang circulant, mais leur résistance étant diminuée, ils sont plus facilement la proie des organes hématolytiques qui emmagasinent ainsi du fer en plus grande quantité.

La question qui se pose alors tout naturellement consiste à se demander si l'infiltration du foie par le pigment ocre constitue une dégénérescence de la cellule ou un simple dépôt ferrugineux, comparable à ce que l'on constate par exemple dans l'infiltration graisseuse des femelles enceintes ou à la période de lactation. Les données expérimentales et cliniques accumulées par Castaigne tendent à faire admettre plutôt la seconde hypothèse. Chez des animaux sur lesquels il avait produit expérimentalement une très forte sidérose hépatique il a étudié le fonctionnement de la cellule hépatique qui était normal; de même chez des malades qui étaient soupçonnés atteints de sidérose (qui fut ensuite démontrée anatomiquement), il étudia avec grand soin le chimisme hépatique qui fut toujours trouvé normal. Du reste Gilbert et Garnier ont même parlé d'hyperhépatie dans l'anémie pernicieuse, où comme nous l'avons établi l'infiltration du foie par le pigment ocre est constante. Il ne semble donc pas que, dans ces conditions, on ait le droit de parler physiologiquement de dégénérescence cellulaire, puisque les cellules infiltrées continuent à fonctionner normalement. En se plaçant au point de vue purement anatomique, il semble que le mot de dégénérescence est également défectueux, car si l'on débarrasse, comme l'a fait Castaigne, les coupes de leurs pigments, on voit que toutes les cellules, même celles qui étaient le plus infiltrées, présentent un noyau et les réactions normales de leur protoplasma. L'expression de surcharge pigmentaire semble donc plus exacte que celle de dégénérescence.

Une autre question a été discutée et interprétée différemment selon les auteurs : on s'est demandé si la présence du pigment ocre dans le foie n'était pas capable d'irriter le tissu conjonctif et de produire de la sclérose. Il serait très important de résoudre cette question, au point de vue de la pathogénie des cirrhoses pigmentaires. Les faits expérimentaux ont donné des résultats un peu

discordants : Apert a rencontré sur un intestin de lapin une série de tumeurs formées par une accumulation de pigment ocre, et l'examen histologique de ces tumeurs lui a montré une formation de tissu de sclérose localisé autour des amas de pigments et sans doute sous la dépendance de ceux-ci; telle est du moins l'opinion de l'auteur qui conclut de cet unique cas au pouvoir sclérogène du pigment ocre. En revanche les expériences de Auscher et Lapicque, celles de Castaigne sont bien plus nombreuses, elles ont porté sur un grand nombre de chiens auxquels on a produit de l'infiltration ocre du foie par les différents procédés, sans jamais avoir pu constater la moindre production de tissu scléreux,

Castaigne a de plus cherché dans les différentes observations cliniques s'il n'existait pas des cas où l'infiltration du foie par le pigment seul existait depuis longtemps sans qu'il y ait de sclérose. Il a pu ainsi réunir de nombreuses observations de Quincke, de Jeanselme, de Kretz et de lui-même qui lui ont permis d'arriver à cette conclusion que l'infiltration par le pigment n'était pas à elle seule capable de déterminer la sclérose du foie.

Il en arrive à cette conclusion qui découle des nombreux faits expérimentaux et cliniques qu'il a observés, à savoir que l'infiltration du foie par le pigment représente non pas une dégénérescence mais une *surcharge ferrugineuse* de la cellule hépatique, due à un procesus primitif d'hématolyse exagérée; que cette accumulation de pigment ne peut provoquer à elle seule une réaction sclérogène, et constitue une réserve ferrugineuse que la cellule hépatique pourra utiliser ultérieurement pour les besoins de l'organisme, si la maladie causale évolue vers la guérison.

Réserves faites pour ce que cette dernière conception contient encore d'hypothétique, il semble donc que la sidérose hépatique ne soit pas le premier degré, le stade initial des cirrhoses pigmentaires, et que celles-ci, pour leur développement, relèvent de l'association de deux processus, l'un pour ainsi dire *sidérogène*, et l'autre *sclérogène*.

C'est ce que va nous confirmer l'étude des *cirrhoses pigmentaires* chez les paludéens et chez les diabétiques, en nous montrant en outre que si, dans la sidérose pure, la cellule hépatique peut rester inaltérée, elle est, dans les cirrhoses pigmentaires, toujours plus ou moins profondément lésée.

II

CIRRHOSES PIGMENTAIRES

La cirrhose pigmentaire de l'impaludisme n'est que l'aboutissant ultime d'une série de lésions déterminées dans le foie par l'infection malarique. Ces lésions, nous devons les étudier successivement au cours de l'infection palustre aiguë ou chronique et de la cachexie paludéenne (1).

1° Dans **l'impaludisme aigu**, le fait capital c'est la production de *pigment mélanique* dans le sang (2).

Les hématozoaires de Laveran s'accolent à la surface des hématies, attaquent leur hémoglobine et la transforment en *mélanine*, ou pigment noir, c'est-à-dire en grains arrondis ou irréguliers, souvent agminés en petites masses, résistant

(1) Voir les beaux travaux de Kelsch et Kiener. *Maladies des pays chauds*. Paris, 1889.
(2) F. Widal. *Traité de méd.*, t. I, p. 858.

aux acides forts, tandis que les alcalis les font passer au brun jaunâtre, et que le sulfure d'ammoniaque les détruit.

Mais les leucocytes du sang exercent, sur ces grains parasitaires et les débris d'hématozoaires qui les renferment, leur action phagocytique, et ce sont ces *leucocytes mélanifères* que l'on retrouve ensuite dans tous les organes et en particulier dans le foie.

Chez un sujet mort, par exemple, d'accès pernicieux, le foie est gros et mou, brunâtre, ou couleur graphite; la bile est abondante et poisseuse, et encombre les canaux biliaires intra-hépatiques.

Les coupes du foie montrent que les rameaux portes et surtout les capillaires radiés des lobules sont encombrés de grandes cellules mélanifères libres, ou accolées et comme aplaties le long des parois vasculaires; ce sont de véritables thrombus pigmentaires en miniature; « le pigment noir est uniformément distribué dans le réseau capillaire des lobules comme par une injection bien réussie » (Kelsch et Kiener). Aucune pigmentation, du reste, ni des cellules hépatiques, ni des gaines conjonctives de Glisson.

Mais ce pigment mélanique n'est pas le seul que l'on puisse trouver dans les foies paludéens aigus, et Kelsch et Kiener y ont observé un pigment spécial, dit *pigment ocre* [1], exclusivement contenu dans les épithéliums glandulaires, et non dans les vaisseaux. Le pigment ocre forme, dans le foie, de grosses granulations anguleuses, de couleur ocre ou rouille, pouvant se fusionner en masses homogènes, insolubles dans l'eau et dans l'alcool, résistant aux acides forts et à la potasse, et *renfermant du fer* qui n'est chimiquement démontrable que quand le pigment est déjà d'ancienne formation.

Ce pigment ocre se rencontre constamment dans les foies paludéens aigus, auxquels il donne une coloration variant du brun sombre à la teinte café au lait. Il occupe les cellules hépatiques, surtout dans les zones centrales et marginales des lobules, et y forme soit de petits amas granuleux, soit des blocs plus volumineux, pouvant, quand ils sont anciens, noircir par l'action du sulfhydrate d'ammoniaque.

Outre ces lésions habituelles, on peut trouver de l'endocapillarite intra-lobulaire, et déjà, en certains points, de l'hypertrophie trabéculaire, avec noyaux hépatiques énormes, ou en voie de multiplication karyokinétique.

Ainsi, dans le paludisme aigu grave, le foie est congestionné, en état d'hypersécrétion biliaire; il présente de l'injection mélanifère dans ses petits vaisseaux, du pigment ocre dans les cellules hépatiques, et déjà des traces de réaction épithéliale inflammatoire.

Les lésions sont probablement bien moins prononcées dans les fièvres intermittentes bénignes et facilement curables de nos pays, mais l'absence d'autopsies ne permet pas d'en préciser la nature.

Cliniquement, la participation du foie est peu appréciable dans le paludisme aigu de nos pays: peut-être pourrait-on cependant y constater, au cours et à la suite des accès, l'existence de l'urobilinurie et de la glycosurie alimentaire.

Mais dans les pays chauds la fièvre palustre revêt souvent un type franchement bilieux : on constate du subictère, avec vomissements teintés de bile, diarrhée polycholique, légère tuméfaction douloureuse du foie, urines rougeâtres et urobiliques, rarement biliphéiques.

[1] Rappelons que ce pigment ocre n'est autre que *la rubigine*, étudiée plus haut et décrite par Auscher et Lapicque.

Dans la *fièvre bilieuse hémoglobinurique* de la zone tropicale, l'ictère est constant, parfois très prononcé, et biliphéique surtout pendant la période terminale de l'accès (Kelsch et Kiener). De plus, les urines renferment, pendant l'accès, de grandes quantités d'hémoglobine et de l'urobiline.

Les évacuations bilieuses, intestinales et gastriques, sont abondantes et répétées, et il est certain que le foie, encombré par les déchets hémoglobiques, en transforme une partie en pigment biliaire surabondant, une autre partie en pigments modifiés, et se trouve ainsi dans les conditions expérimentales de l'*ictère pléiochromique* (Ponfick, Stadelmann).

2° Dans l'**infection paludéenne chronique**, l'état du foie est variable, suivant l'ancienneté et surtout l'orientation du processus.

A. Dans un premier type, qui peut servir de préface aux autres modes réactionnels, le foie, disent Kelsch et Kiener, est en état d'*hyperémie phlegmasique*.

L'organe est gros et lourd, et pèse de 2 à 3 kilogrammes et même plus; il est ferme et tendu, d'un rouge plus ou moins sombre, très fortement congestionné, et présente souvent de la périhépatite.

Les trabécules hépatiques sont une fois et demi à deux fois plus épaisses qu'à l'état normal et peuvent presque se toucher. Les cellules glandulaires sont en tuméfaction trouble, leurs noyaux sont très hypertrophiés, ou en division karyokinétique; aux confins des espaces portes, elles contiennent quelques grains de pigment qui noircissent par le sulfhydrate d'ammoniaque.

Les capillaires radiés sont bourrés de leucocytes, d'hématies, de grandes cellules polymorphes, chargées de pigment ocre et provenant probablement de la pulpe splénique (Kelsch et Kiener).

Autour des vaisseaux portes, le tissu conjonctif des gaines de Glisson est épaissi, comme œdémateux, riche en cellules rondes et semé de grains pigmentaires plus ou moins nombreux.

Toutes les lésions de l'hépatite paludéenne sont là ébauchées et comme en germe; nous allons voir les diverses évolutions qu'elles peuvent suivre.

B. L'une de ces évolutions est purement *régressive*, et aboutit à l'*atrophie ischémique* de l'organe (Kelsch et Kiener); chez de vieux paludéens, cachectisés et séniles avant l'âge, paraît une ascite abondante et qui se reproduit rapidement après ponction; les membres inférieurs s'infiltrent, les téguments deviennent terreux ou bronzés, ou colorés par un ictère chronique; les troubles digestifs, l'asphyxie, la cachexie croissante amènent la mort des malades.

A l'autopsie, on trouve un petit foie pesant de 700 à 1300 grammes, ferme, lisse à la coupe, coloré en marron ou en gris de fer plus ou moins noirâtre. Le parenchyme est sec et exsangue, la bile claire et peu abondante.

Histologiquement, atrophie, opacité, surcharge pigmentaire des cellules hépatiques; leur noyau se colore mal, elles semblent presque en état de nécrobiose pigmentaire.

Réplétion des capillaires par ces mêmes cellules spléniques, rameuses ou ovoïdes, à noyaux quelquefois multiples, et contenant du pigment noir quand il y a mélanémie. Enfin, léger épaississement des gaines conjonctives, sans qu'il y ait cependant de vraie cirrhose.

C. Dans une autre série de faits, la cellule hépatique réagit sous un type tout spécial, dont nous devons encore la description précise aux travaux de Kelsch et Kiener, l'*hépatite parenchymateuse nodulaire*.

Ici, le tableau clinique est assez vague, et l'on ne note guère qu'un peu de voussure des hypocondres, du subictère, un sentiment de pesanteur dans la région du foie : la mort ne survient que causée par une affection intercurrente aiguë.

Le foie est volumineux et pèse de 2 à 4 kilogrammes ; il est mou et se montre couvert, à sa surface ou sur les coupes, de petits nodules miliaires ou pisiformes, dont la coloration blanchâtre, ou jaune d'or, ou verdâtre, tranche sur le fond rosé ou rouge vif du parenchyme.

La structure de chacune de ces granulations est très spéciale et a été décrite par Kelsch et Kiener (1878-1879) et par Sabourin (1880-1884).

Dans chaque nodule, les trabéeules hépatiques sont groupées en boules, hypertrophiées au centre et 4 fois plus épaisses que normalement ; les cellules qui les composent sont troubles et contiennent jusqu'à 3 et 4 noyaux, ou un seul noyau géant : elles sont donc en pleine irritation proliférative. Par leur expansion centrifuge, ces trabécules hypertrophiées refoulent les trabécules périphériques, les aplatissent, les imbriquent en bulbes d'oignons, suivant la comparaison classique.

Si maintenant nous cherchons à préciser la *topographie* de ces nodules d'hyperplasie nodulaire, nous voyons que chacun d'eux a pour centre un territoire porto-biliaire simple ou ramifié, tandis que les veines sus-hépatiques se trouvent exclusivement dans les sillons péri-nodulaires d'atrophie trabéculaire.

L'ordination normale des coupes du foie est donc renversée, et le foie atteint d'hépatite parenchymateuse nodulaire est *un foie interverti* (Sabourin).

Ajoutons à cette lésion fondamentale de la stase capillaire leucocytique, des lésions d'angiocholite (Sabourin) avec stase biliaire, infiltration de pigment jaune d'or, calculs microscopiques de biliverdine dans certains nodules.

Les nodules hyperplasiés peuvent s'agminer entre eux, former par leur confluence des noyaux mamelonnés, foliés sur les coupes et ordonnés autour des rameaux divergents d'un système porte. Ils peuvent aussi subir une série de dégénérescences par nécrose centrale avec fonte graisseuse ou granulo-graisseuse, ou colloïde : enfin, ils peuvent conduire à la formation de véritables *adénomes*, avec toutes les difficultés d'interprétation que présentent ces néoplasies épithéliales, et que nous avons déjà signalées à propos des cirrhoses alcooliques veineuses.

L'hépatite nodulaire peut encore être le point de départ d'un autre processus, d'une véritable *cirrhose* à début porto-biliaire. Les gaines de Glisson sont épaissies, et forment sur les coupes des plaques étoilées d'où se détachent une série de tractus fibreux qui forment de larges travées circonscrivant de grands îlots de parenchyme hépatique, ou s'insèrent sur toute l'étendue du système porto-biliaire ; dans ce dernier cas l'évolution nodulaire du parenchyme est souvent totale.

En même temps qu'évolue cette cirrhose porto-biliaire, les nodules hyperplasiés subissent à leur périphérie la transformation scléreuse, s'enkystent dans des zones brunâtres d'induration péri-nodulaire occupant tout le territoire des veines sus-hépatiques voisines.

Tous ces processus de l'hépatite paludéenne peuvent, sur le même foie, s'associer en proportions variables, suivant les points que l'on étudie. Ici l'on trou-

vera de la cirrhose porto-biliaire, avec nodules enkystés et entourés d'atrophie scléreuse sus-hépatique; ailleurs des nodules hyperplasiés en voie d'évolution, pouvant s'élever jusqu'à la prolifération adénomateuse, ou subir toute la série des dégénérescences régressives.

D. D'autres formes de cirrhose peuvent s'observer au cours de l'impaludisme chronique, abstraction faite des cirrhoses bi-veineuses dues à un alcoolisme concomitant. Mais toujours, comme trait commun caractéristique, on trouve des lésions d'hépatite parenchymateuse, nodulaire ou diffuse.

Dans la cirrhose porto-biliaire avec hépatite parenchymateuse diffuse, le foie est plutôt petit, très granuleux au début, beaucoup moins à mesure que la sclérose prédomine.

Histologiquement, l'hépatite nodulaire diffuse se caractérise par l'inégalité de volume et de distribution des noyaux dans les trabécules hépatiques. « A côté de noyaux de dimensions moyennes, on en voit de géants, ayant le volume d'une cellule hépatique ordinaire, et pourvus d'un ou deux nucléoles grands comme des noyaux ordinaires ; sur d'autres points, des noyaux plus petits sont réunis en groupes de quatre ou cinq. » (Kelsch et Kiener.)

Les trabécules sont élargies et peuvent arriver presque à se toucher, mais leur ordination rayonnante est conservée, il n'y a que peu ou pas de tendance à l'évolution nodulaire. Çà et là les trabécules hyperplasiées sont en dégénérescence graisseuse, mais les noyaux restent colorables, il n'y a pas de nécrobiose cellulaire.

Dans les plaques de sclérose, on peut trouver un tissu conjonctif riche en cellules rondes et en grains de pigment, sillonné par des réseaux sinueux et anastomosés de capillaires à parois embryonnaires ; de nombreux pseudo-canalicules biliaires se montrent, formés par la transformation directe des trabécules hépatiques, et cela surtout dans les formes annulaires de la cirrhose paludéenne.

On voit combien est complexe toute cette histologie pathologique des foies paludéens. Elle soulève encore bien des incertitudes quant à la pathogénie et aux rapports réciproques de ces différentes lésions. Pourquoi, par exemple, cette indépendance relative des processus réactionnels et de la surcharge pigmentaire? Voilà tel foie sidérosique dont toutes les cellules presque sont infiltrées de granulations pigmentaires noircissant par le sulfhydrate d'ammoniaque, et il ne présente ni réaction épithéliale manifeste, ni cirrhose. N'y a-t-il pas là de quoi s'étonner, quand on voit dans d'autres foies peu ou point pigmentés évoluer des séries si complexes d'altérations? Si bien qu'histologiquement parlant, un foie peut s'affirmer paludéen de deux façons : ou en accumulant dans son parenchyme des déchets pigmentaires de l'infection palustre, ou en réagissant sous forme de cirrhose épithéliale, avec hyperplasie trabéculaire nodulaire ou diffuse.

Mais un fait domine la pathogénie du foie paludéen, fait resté dans l'ombre jusqu'en ces derniers temps, c'est l'*origine splénique* du processus. L'infection splénique par l'hématozoaire, la splénomégalie qui en est la conséquence et en donne la mesure, voilà le fait initial ; l'encombrement hépatique et les réactions histologiques variées que nous venons d'étudier, voilà le fait secondaire ; entre les deux, la veine splénique sert de trait d'union (A. Chauffard). Ainsi s'explique l'endophlébite splénique, observée par Kelsch et Kiener, l'accumulation dans le segment splénique de la veine porte de cellules mélanifères, que l'on retrouve

beaucoup moins nombreuses dans le tronc porte, en raison de la dilution du sang splénique par le sang venu de l'intestin, et qui font défaut dans le sang sus-hépatique. La rate, infectée par l'hématozoaire de Laveran, devient ainsi *infectante* pour le parenchyme hépatique.

L'**histoire clinique** des cirrhoses paludéennes est assez banale. Chez de vieux paludéens, parfois déjà cachectiques, s'installent peu à peu des troubles dyspeptiques avec douleurs sourdes dans l'hypocondre droit, et parfois des poussées congestives subaiguës.

En même temps que le malade maigrit et perd ses forces, survient de l'ascite avec dilatation des veines sous-cutanées abdominales, ascite qui, même après plusieurs ponctions, peut rétrocéder et disparaître. Le foie est un peu gros et dépasse légèrement les fausses côtes; la rate est toujours très volumineuse, dure, rendue douloureuse par des poussées de péri-splénite. Le teint est terreux, plombé, ou comme bronzé, et porte l'empreinte de la cachexie paludéenne.

Les urines présentent tous les caractères des urines de la cirrhose atrophique vulgaire, avec urobilinurie et hypoazoturie (Kelsch). L'ictère fait le plus souvent défaut, ou ne se montre qu'à la fin de la maladie.

La mort est la terminaison habituelle, au moins dans les formes graves du paludisme viscéral : elle survient par faiblesse progressive et marasme, ou par le fait d'une complication intercurrente, péritonite, érysipèle infectieux, cachexie amyloïde, etc....

La nature et le degré des lésions hépatiques méritent donc une large place dans le paludisme invétéré et arrivé à la période viscérale, pourrait-on dire. Le paludéen peut *mourir par le foie*; on ne doit jamais l'oublier, ni négliger les indications prophylactiques ou thérapeutiques qui découlent de cette notion.

III

Chez certains sujets atteints de diabète grave, et en général rapidement consomptif, on note parfois une coloration spéciale des téguments, brunâtre, enfumée, uniformément diffuse ou prédominant à la face, et ressemblant assez à la teinte bronzée de la maladie d'Addison, sauf que les grains plus sombres et comme tatoués de la peau, dans cette dernière affection, font défaut, et qu'il n'y a pas, au moins dans les cas déjà publiés, de pigmentation des muqueuses.

Chez ces mêmes malades, on constate en même temps que le foie est hypertrophié et dépasse notablement les fausses côtes, que de plus il est induré ; il peut y avoir de l'ascite, de l'œdème des membres inférieurs ; si bien que trois grands syndromes cliniques coexistent associés, *l'hypertrophie scléreuse du foie, la mélanodermie, le diabète sucré.*

Le premier fait clinique de ce genre semble avoir été signalé par Trousseau [1] ; il note chez un diabétique la coloration presque bronzée du visage et la couleur noirâtre du pénis ; à l'autopsie, intégrité des capsules surrénales,

[1] Trousseau. *Clin. méd.*, 2e édit., t. II, p. 672.

foie scléreux, au moins doublé de volume, granuleux et d'un gris jaunâtre uniforme.

Deux autres faits isolés, et non interprétés, avaient été publiés par Troisier [1], en 1871, et par Beyer [2], en 1880.

En 1882, Hanot et Chauffard [3] publient deux faits du même genre, insistent « sur la valeur diagnostique et pronostique qu'acquiert le faisceau de ces trois éléments morbides, hypertrophie du foie, mélanodermie et diabète », et décrivent en même temps la lésion hépatique sous le nom de *cirrhose hypertrophique pigmentaire du diabète sucré*, dénomination qui lui a été conservée depuis. Hanot et Chauffard proposaient de plus une interprétation pathogénique du processus sur laquelle nous aurons à revenir.

A ces premières observations d'autres sont venues s'ajouter depuis, qui confirment nettement l'existence de ce qu'on appela le *diabète bronzé*; les faits de Letulle, de Hanot et Schachmann, de Brault et Galliard, de Barth, de Rendu et de Massary; les études d'ensemble de P. Marie, de Acard, de Dutournier, de Jeanselme, de Anschütz [4] constituent les principaux documents à cet égard.

Le type clinique semble donc aujourd'hui avoir bien conquis son droit de cité; les descriptions anatomo-pathologiques sont également assez concordantes, ainsi que nous allons le voir; l'interprétation pathogénique du processus, les rapports réciproques de la cirrhose et de la pigmentation hépatique, restent encore très discutables, à cause des nombreuses lacunes que présentent les observations publiées jusqu'à ce jour.

L'**anatomie pathologique** de ces foies diabétiques pigmentés a donné, dans la plupart des observations, des résultats très comparables.

Ce sont de gros foies, dont le poids varie entre les chiffres limites de 1720 et de 3200 grammes, et atteint en moyenne de 2000 à 2500 grammes. Dans un seul cas, dû à Lucas-Championnière, il est dit que le foie était « un type de cirrhose atrophique », sans que le poids soit précisé.

La consistance du parenchyme hépatique est ferme, nettement scléreuse. La coloration est d'un brun roux foncé, couleur de rouille; sous la capsule d'enveloppe épaissie se montrent souvent des placards noirâtres, ou gris ardoisé.

A la coupe, le foie est finement granuleux, parfois presque lisse. Son état scléreux aussi bien que son hypertrophie semblent uniformes, bien que, d'après Glénard, l'hypertrophie du foie diabétique porte surtout sur le lobe droit.

Les voies biliaires sont libres et perméables. La bile vésiculaire est filante et d'aspect normal, ou incolore (Letulle). Il y aurait lieu, dans les autopsies ultérieures, d'en rechercher les caractères chimiques et spectroscopiques.

Les autres organes peuvent, eux aussi, être pigmentés; c'est ainsi qu'on a noté des taches brunâtres sur les coupes du myocarde, une teinte brune de l'endocarde, des reins colorés de même et piquetés de points noirs plus foncés à

(1) Troisier. *Bull. de la Soc. anat.*, 1871, p. 231.

(2) Quincke. *Deutsches Archiv f. klin. Med.*, 1880.

(3) V. Hanot et A. Chauffard. Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Revue de méd.*, 1882, p. 385.

(4) Anschütz. Ueber den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1899, t. XXII, p. 411. Table analytique de 24 cas.

la base des pyramides, ou présentant l'aspect de pierre à fusil ; de la pigmentation ardoisée, bleu noir, de l'estomac, du duodénum, de la plus grande partie de l'intestin grêle ; dans un cas, cette coloration se voyait par transparence au-dessous de la séreuse viscérale et formait de larges plaques de dimensions inégales, mais pouvant atteindre jusqu'à 1 m. 50 de long sur l'iléon et le cæcum (Hanot et Chauffard). La muqueuse reste saine, et le pigment semble être directement sous-péritonéal. Sous le péritoine pariétal lui-même peuvent aussi se dessiner de larges plaques ardoisées. L'examen des ganglions thoraciques et abdominaux n'a pas, en général, été pratiqué. Les capsules surrénales sont normales.

Quant au pancréas, sain en apparence dans quelque cas, il présente souvent un aspect très particulier; il est de volume normal ou un peu augmenté ; sa consistance est ferme, ou même nettement fibreuse : sa couleur est d'un rouge brun, analogue à de la chair musculaire, ou couleur rouille, ou même d'un noir bleuâtre (Letulle).

La rate est normale, un peu augmentée de volume, très variable dans son aspect comme dans sa consistance : tantôt on l'a trouvée molle et pulpeuse, tantôt indurée, très souvent surchargée du pigment ferrugineux, mais moins cependant que le foie ; on a pu trouver jusqu'à 10 et 12 grammes de rubigine par kilo de foie, contre 2 à 4 grammes par kilo de rate, et jusqu'à 18,5 pour 1000 dans les ganglions lymphatiques (Lapicque).

L'**examen histologique** du foie montre deux ordres de lésions associées, les unes cellulaires, les autres cirrhotiques.

A. Les cellules hépatiques, examinées par dissociations franches ou sur des coupes, se montrent infiltrées de granulations pigmentaires jaune brun ou noirâtres, accumulées autour du noyau, ou éparses dans le protoplasma : ces grains sont inégaux, fins comme de la poussière de pigment, ou formant de véritables blocs irréguliers. Les noyaux sont masqués, difficilement colorables ; il semble y avoir parfois une véritable *nécrobiose pigmentaire* de la cellule.

Chaque cellule, prise individuellement, semble atteinte d'une atrophie proportionnelle à sa surcharge en pigment et devient grêle, limitée par des contours rectilignes et anguleux.

En certains points des lobules, ainsi uniformément pigmentés, se détachent de gros blocs noirs, opaques et à contours irréguliers, qui, à un fort grossissement, paraissent formés par des cellules hépatiques plus chargées encore de pigment que leurs voisines et presque fusionnées, confondues en une masse unique. La disposition trabéculaire est à peu près conservée, tout en ayant perdu de sa régularité. Au centre des îlots de parenchyme existent des cellules en dégénérescence graisseuse.

B. Le tissu conjonctif scléreux montre, par sa répartition topographique, qu'il s'agit d'une cirrhose bi-veineuse, annulaire et en général à fines granulations ; c'est dire que dans les bandes fibreuses inégales, larges ou déliées, anastomosées en festons ou en anneaux, se trouvent compris tous les espaces porto-biliaires et toutes les veines sus-hépatiques ; souvent même c'est la phlébite et périphlébite sus-hépatique qui est l'élément anatomique prédominant, et c'est peut-être là une des caractéristiques des cirrhoses diabétiques du foie (Hanot).

Le lobule biliaire est ainsi attaqué à la fois par son centre et par sa péri-

phérie, et aucun des îlots de parenchyme persistants ne correspond plus à un lobule hépatique.

L'examen analytique des plaques et anneaux de cirrhose y montre des lésions accessoires multiples. Dans les espaces porto-biliaires, on a observé des endartérites énormes et presque oblitérantes (Hanot et Chauffard), de la phlébite porte avec dilatation en forme de sinus des rameaux veineux; la gaine fibreuse des gros canaux biliaires peut être plus que doublée d'épaisseur et est formée d'un tissu conjonctif stratifié et lamellaire, qui tranche par sa coloration rose moins vif sur le tissu de sclérose ambiant, l'épithélium de revêtement paraissant du reste normal.

En bien des points, on distingue en outre dans les travées cirrhotiques, et surtout aux foyers nodaux, un réseau très riche de pseudo-canalicules biliaires anastomosés entre eux, constitués par de petites cellules cubiques disposées bout à bout, et souvent sans lumière centrale. La continuité de ces pseudo-canalicules avec les trabécules hépatiques est nettement constatable; les cellules qui se transforment ainsi sont moins altérées que celles qui restent à l'état de blocs pigmentaires, leurs noyaux ont persisté, et, au niveau des néo-canalicules biliaires, ils se détachent nettement colorés par le carmin et entourés d'une légère couche de protoplasma (Hanot et Schachmann).

Enfin, tout le tissu fibreux de sclérose est infiltré de masses pigmentaires noirâtres. Celles-ci proviennent manifestement de cellules hépatiques englobées et comme étouffées dans le stroma cirrhotique, et finissent par disparaître pour ne laisser qu'un petit amas pigmentaire comme trace de leur existence antérieure.

Tous les intermédiaires se retrouvent entre la cellule surchargée de pigment et le simple amas persistant de granulations noirâtres.

Tantôt ces amas pigmentaires sont irrégulièrement dispersés, et tantôt on les voit dessiner de riches réseaux anastomotiques et plexiformes, presque noirs à un faible grossissement, brun foncé avec un objectif plus puissant. Ces réseaux, par leur siège, par leurs dimensions, par leur configuration générale, ressemblent assez aux réseaux de pseudo-canalicules biliaires auxquels ils sont intimement associés et résultent comme eux manifestement d'une autre déviation de la nutrition cellulaire, d'une atrophie pigmentaire de l'épithélium hépatique (Hanot et Chauffard).

Les lésions des autres organes, dans les cas où elles ont été recherchées, sont du même ordre.

Dans le pancréas, Hanot et Chauffard ont constaté une sclérose considérable, à la fois péri-lobulaire et surtout péri-acineuse. Chaque masse glandulaire était dissociée par une série de tractus fibreux en nodules arrondis et réguliers. Même pigmentation abondante, infiltrée dans ces bandes conjonctives. Quant à l'épithélium glandulaire, son altération cadavérique n'a pas permis d'en apprécier nettement l'état.

Le rein a paru sain dans quelques cas (Brault et Galliard) ; Hanot et Chauffart ont constaté une pigmentation diffuse et très fine de l'épithélium des tubuli, donnant au protoplasma cellulaire une teinte brune uniforme.

Au niveau des plaques ardoisées de l'intestin, le pigment semble siéger, sous forme de très petites granulations, au-dessous de la tunique péritonéale.

La rate, dans un cas de Letulle, a présenté une dégénérescence athéroma-

teuse avancée de la plupart des rameaux artériels, un épaississement notable des travées fibreuses péri-artérielles et capsulaires; des dépôts de masses pigmentaires dans la pulpe splénique, de préférence autour des travées fibreuses, et aussi dans l'épaisseur même des tractus fibreux, corticaux ou artériels. La quantité de pigment hématique accumulée dans le tissu splénique était beaucoup trop considérable pour être regardée comme normale (Letulle).

Le cœur a présenté dans un cas une dégénérescence pigmentaire extrême de ses segments musculaires, au point que, sur les coupes transversales, les cellules myocardiques semblaient transformées aux trois quarts en grains pigmentaires réfringents et d'un jaune brunâtre. Les cellules musculaires peuvent même se rompre et laisser leur contenu pigmentaire se répandre en petits amas dans les espaces conjonctifs interfasciculaires (Letulle).

Le même auteur a pu retrouver également dans le poumon, et jusque dans les parois alvéolaires elles-mêmes, des blocs pigmentaires jaune brunâtre, pouvant atteindre de 5 à 6 et 8 μ de diamètre. En certains points existaient très nettement des *embolies pigmentaires capillaires*, dont le passage à travers les capillaires du poumon était facile, car les amas se décomposaient en masses pulvérulentes de 2 à 4 μ, que l'on pouvait suivre parfois jusque dans la cavité des veinules pulmonaires. Ainsi se trouve démontré, ajoute Letulle, le processus embolique, admis théoriquement par Hanot et Chauffard, des pigments partis du foie. Même constatation a été faite depuis dans un cas de Rabé (1).

La pigmentation peut envahir presque toutes les glandes de l'économie : les sous-maxillaires, le testicule, surtout au niveau de son réseau lymphatique (Jeanselme), les surrénales, le corps thyroïde, les glandes sudoripares (Rendu et de Massary, Jeanselme), bien que l'élimination sudorale du pigment n'ait jamais été contestée. Dans les gencives, Jeanselme a constaté la présence de la rubigine, tandis que, dans la peau, les couches profondes du réseau de Malpighi semblent infiltrées d'un autre pigment sépia, de nature non ferrugineuse (2).

Cliniquement, les diabètes bronzés sont toujours des diabètes *graves*, rapidement cachectisants et consomptifs, et ne survenant guère qu'entre 40 et 60 ans. Le plus souvent, c'est au cours d'un grand diabète confirmé que la peau prend peu à peu la coloration enfumée, sépia sale, ou cendrée, qui, jointe à la constatation d'un gros foie dur, permet de poser le diagnostic. Plus rarement, diabète et mélanodermie s'installent simultanément et marchent de pair ; c'était le cas pour les deux malades de Jeanselme, et chez l'un d'eux l'origine de la maladie était nettement traumatique, et la mort survenait au bout de cinq mois.

Celle-ci est la règle absolue et résulte soit d'accidents comateux, soit de cachexie profonde, avec une émaciation que masquent en partie des œdèmes.

L'examen du sang, fait très complètement par Parmentier chez les malades de Jeanselme, n'a montré qu'une anémie assez faible, du 1er degré, avec teneur en hémoglobine voisine de la normale; pas de leucocytose, ni de modifications de la coagulabilité ou du caillot. Pas de mélanémie constatable.

L'examen des urines n'a montré que le syndrome urologique des diabètes

(1) Rabé. Voies d'élimination du pigment dans le diabète bronzé. *Presse médicale*, 13 juillet 1901, p. 18.
(2) E. Jeanselme. Hématologie et pathogénie du diabète bronzé. *Soc. méd. des hôp.*, 5 février 1897, p. 179.

graves; l'albuminurie peut manquer ou rester minime, la mélanurie n'a pas été constatée.

Si donc, au point de vue histologique pur, on a pu parler de voies d'élimination de la rubigine (Rabé), cliniquement cette élimination n'a encore été constatée ni dans la sueur, ni dans les crachats, ni dans les urines.

La pathogénie du diabète bronzé n'est encore qu'incertitude.

Certains auteurs, comme P. Marie[1], croient qu'il s'agit là d'un diabète spécial, tout différent du diabète vulgaire, et comparable au diabète pancréatique; hypothèse qu'aucune preuve ne vient étayer.

Pour d'autres, comme E. Opie[2], le diabète n'est que secondaire à l'hémochromatose de Recklinghausen, subordonné à l'adultération scléro-pigmentaire du pancréas; théorie certainement inexacte, puisque, le plus souvent, le début clinique du diabète et de la mélanodermie est contemporain.

On ne peut, en revanche, considérer comme négligeable l'influence de l'alcoolisme. Tous les malades à peu près sont des hommes, et pour la plupart des alcooliques, et nous savons, en outre, que l'alcoolisme seul suffit à engendrer des cirrhoses hypertrophiques pigmentaires. Mais celles-ci sont rares, tandis que l'association du diabète sucré est si fréquente (plus de 30 cas actuellement) qu'elle ne peut être considérée comme fortuite.

C'est donc bien, suivant l'affirmation initiale de Hanot et Chauffard, de *cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré* qu'il s'agit. Mais la nature intime du processus nous reste encore inconnue.

Si l'on ne peut plus se contenter de la première formule de Hanot et Chauffard, l'*hypergenèse pigmentaire*, si même la *dysgenèse pigmentaire* admise en 1895 par Chauffard paraît trop vague, les théories *hématolytiques*, si satisfaisantes, nous l'avons vu, pour expliquer la sidérose, le sont beaucoup moins pour la cirrhose pigmentaire des diabétiques. Car l'hématolyse exagérée ne ressort nullement des examens de sang publiés et n'est pas, en outre, un des attributs habituels du diabète sucré. Celui-ci n'est, dans la règle, ni destructeur des hématies, ni producteur de cirrhose hépatique; et là est bien une des difficultés majeures de l'interprétation pathogénique.

Donc, influence pathogène directe du diabète sucré, ou tout au moins association intime et non fortuite des deux processus; prédominance et parfois localisation presque unique de la rubigine dans le foie; origine splénique possible, dans certains cas, du processus, voilà tout ce que l'on peut, à l'heure actuelle, constater ou présumer. Tout le reste n'est qu'hypothèse douteuse, théories passibles de nombreuses objections de faits. Le diabète bronzé est une réalité clinique incontestable; mais son équation chimique et pathogénique reste à trouver.

(1) P. Marie. *Leçons de clin. méd.*, 1896, p. 123.
(2) E. L. Opie. The relation of hœmochromatosis to bronzed diabetes. *The Journ. of exper. Sc.*, 1899, vol. IV, nos 3 et 4.

CHAPITRE XXI

DE LA SYPHILIS HÉPATIQUE

Parmi les syphilis viscérales, la syphilis hépatique est à la fois une des plus fréquentes et des plus graves, et cela à tous les stades et dans toutes les modalités de la vérole.

Mais la question d'*âge du malade* est ici capitale, au point de vue de la nature des lésions et de leurs conséquences, si bien qu'il convient d'étudier séparément la syphilis hépatique : pendant la vie intra-utérine; chez le nouveau-né; chez l'adulte enfin, qu'il s'agisse d'une syphilis acquise ou d'une syphilis héréditaire tardive.

I

Chez le fœtus et chez le nouveau-né, le mécanisme de l'infection est le même : que la mère soit syphilisée ou que l'infection provienne directement du père, la syphilis envahit d'emblée les voies sanguines et brûle, pour ainsi dire, les étapes. Lésions cutanées et muqueuses, lésions osseuses, lésions viscérales, marchent de pair, et leur complexité donne à la maladie une physionomie toute spéciale.

Parmi ces lésions multiples, celles du foie sont constantes; rien d'étonnant à cela, puisque la glande hépatique est l'aboutissant immédiat d'une partie du sang placentaire et se trouve ainsi placée sur le grand chemin des infections d'origine maternelle.

Que les germes virulents ainsi apportés évoluent déjà pendant la vie intra-utérine, ou ne s'éveillent que chez le nouveau-né, peu importe au point de vue des lésions anatomiques; elles sont à peu près identiques, et nous pourrons les réunir dans une même description. Mais leurs conséquences cliniques sont bien différentes.

Pendant la vie intra-utérine, la syphilis hépatique, par la gêne profonde qu'elle apporte dans la circulation veineuse du foie, détermine une augmentation de pression dans la veine ombilicale. Quand celle-ci a atteint un degré assez notable, une véritable *ascite extra-fœtale* se produit, c'est l'*hydramnios*. Le volume du ventre de la mère peut alors prendre des proportions énormes (jusqu'à 1 m. 24 au niveau de l'ombilic); les mouvements du fœtus sont obscurs, mal perçus, l'utérus forme une vaste collection liquide, où l'on peut constater la sensation du flot. En même temps, surtout dans les cas d'hydramnios aigu où la sangle abdominale ne s'est pas peu à peu laissé distendre, des troubles fonctionnels graves se montrent chez la mère : compression des organes abdominaux, des uretères, dyspnée croissante, vomissements, cyanose, douleurs lombo-abdominales.

Non seulement, en pareil cas, la syphilis viscérale tue le fœtus dans une proportion de 25 pour 100 d'après Bar, non seulement, d'après le même auteur, elle provoque souvent l'accouchement avant terme (dans 78 cas sur 489), mais

elle devient une cause importante de dystocie. Ces cas d'hydramnios par syphilis hépatique fœtale sont une cause fréquente de mauvaises présentations du tronc ou de l'épaule, de procidence des membres ou du cordon et, après l'accouchement, d'inertie utérine ou de syncope parfois mortelle.

Cette syphilis hépatique fœtale, fréquente surtout dans les syphilis maternelles non traitées, prend ainsi une physionomie clinique toute spéciale, une importance aussi grande pour l'accoucheur que pour le médecin.

Chez le nouveau-né, la syphilis hépatique forme l'une des localisations les plus habituelles de l'infection héréditaire. Souvent elle est congénitale, et l'enfant vient au monde avec cette chétivité si spéciale, l'aspect cachectique, le pemphigus palmaire et plantaire ; la mort est rapide, l'autopsie montre des lésions viscérales déjà anciennes et profondes.

Dans d'autres cas, l'enfant naît sain en apparence, et les accidents ne débutent que dans un délai de 1 à 3 mois ; d'après la statistique de Roger portant sur 249 cas, ils se sont montrés 118 fois dans le premier mois après la naissance, 217 fois avant la fin du troisième mois, 32 fois seulement après le troisième mois écoulé. Nous verrons qu'ils peuvent être infiniment plus tardifs.

Quelle que soit l'époque où se révèle la syphilis héréditaire, deux cas peuvent se présenter au point de vue des localisations infectieuses.

Le plus souvent, la maladie s'affirme par tous ses traits ; le facies vieillot et cachectique, l'amaigrissement, les déformations osseuses, les éruptions cutanées et muqueuses polymorphes, à forme de macules, de bulles, de pustules ecthymateuses, de plaques fissuraires des lèvres ou de l'anus, le coryza avec son jetage sanieux, tout cela ne peut laisser aucun doute, et, dans ce tableau si complexe, les troubles digestifs et les lésions du foie passent un peu au second plan.

Mais quelquefois, il existe, pour ainsi dire, une *forme spléno-hépatique* de l'hérédo-syphilis. J'en ai observé un cas remarquable, chez l'enfant d'une syphilitique de mon service [1]. Pendant le premier mois, bonne santé apparente, mais augmentation très faible de poids; puis le ventre se ballonne et devient douloureux, le foie et la rate s'hypertrophient, s'indurent, alors que seulement quelques papules cuivrées, quelques fissures commissurales des lèvres attestent sur les téguments l'infection syphilitique, puis disparaissent bientôt, tandis que les lésions viscérales continuent à évoluer, pour ne céder qu'après trois mois de traitement ininterrompu, après que l'enfant avait absorbé en frictions la quantité énorme de près de 300 grammes d'onguent mercuriel!

Les **signes cliniques** de l'hérédo-syphilis hépatique demandent souvent à être cherchés. L'ictère est rare, en effet; quand il existe et s'accompagne de décoloration des fèces et d'urines bilieuses, il relève souvent de lésions hilaires du foie, de compression des gros troncs biliaires. La teinte sombre et bistrée des téguments et de la face est plus habituelle. L'ascite est également assez rare et en général peu abondante. Ce n'est que dans des cas exceptionnels, comme celui publié par Depasse en 1886, qu'elle a pu nécessiter jusqu'à quatre ponctions successives. Les troubles digestifs, les vomissements, la diarrhée, l'inappétence pour le sein font rarement défaut. Ils contribuent à enrayer le développement de l'enfant, dont le poids reste à peu près stationnaire ou décroît plus ou moins rapidement.

[1] A. Chauffard. Syphilis héréditaire à forme spléno-hépatique. *Sem. méd.*, 1er juillet 1891.

Seuls, les résultats fournis par l'examen du ventre sont vraiment caractéristiques.

Le foie est gros, uniformément hypertrophié, énorme parfois, au point de dépasser l'ombilic et de descendre jusque près de la crête iliaque; son bord tranchant reste facile à percevoir; sa surface est lisse, sa consistance est accrue, et il paraît vraiment parfois d'une dureté ligneuse. La palpation en est nettement douloureuse, et fait crier le petit malade.

Le ventre est ballonné, comme globuleux, par le fait du tympanisme et de l'hypertrophie spléno-hépatique, plutôt que de l'ascite. Un réseau veineux sous-cutané apparaît dans la région sus-ombilicale et sur l'hypocondre droit, plutôt que dans la moitié inférieure de l'abdomen.

La rate présente des caractères analogues à ceux du foie; même hypertrophie douloureuse, lisse, régulière et indurée. Elle forme comme un disque épais, flottant pour ainsi dire dans la moitié gauche du ventre; mais son hypertrophie est relativement moins considérable que celle du foie.

L'état général des petits malades devient rapidement très grave, si le traitement n'intervient à temps : ils maigrissent de plus en plus et meurent de cachexie ou de diarrhée, à moins qu'une poussée de péritonite aiguë ne vienne les enlever.

Les **lésions** de l'hérédo-syphilis hépatique ont trouvé leur première description dans les travaux classiques de Gubler (de 1847 à 1852), qui établissait les caractères du foie silex, par induration plastique, c'est-à-dire par cirrhose diffuse, de l'organe.

Presque en même temps, Bamberger, Virchow décrivaient les gommes du foie, nodulaires ou miliaires. Puis, dix ans plus tard, Bœrensprung, Wagner établissaient l'analogie de ce double processus de sclérose et de gomme.

Enfin les travaux plus récents de Parrot (1886), de Hutinel et de Hudelo [1] (1890) ont achevé de nous faire connaître l'histologie fine des lésions.

Macroscopiquement, le foie hérédo-syphilitique peut sembler presque sain; mais plus fréquemment son aspect est modifié; tantôt congestionné d'un rouge violacé, gorgé de sang, et tantôt d'un brun pâle et demi-transparent (foie silex de Gubler), l'organe est toujours hypertrophié, tendu, comme globuleux, à bords un peu mousses. Sa surface est lisse; sa consistance, dans les cas de foie silex, est ferme, élastique, rebondissante pour ainsi dire.

L'augmentation en poids est telle que l'organe forme de 1/12 à 1/16 du poids total du corps, au lieu de n'en former guère que 1/25 comme chez le nouveau-né normal.

A la coupe, le parenchyme hépatique peut être uniformément violacé ou silex, ou comme marbré et bigarré. De plus, on y distingue souvent de petits nodules disséminés, d'un blanc opaque, impossibles à énucléer, que Gubler a comparés à des grains de semoule; ce sont les gommes miliaires de Virchow.

Les productions gommeuses peuvent, dans les cas à évolution prolongée, acquérir un plus grand volume, devenir grosses comme des graines de chènevis, parfois même comme des noisettes, reproduisant ainsi l'aspect des gommes de l'adulte.

A côté de ces lésions fondamentales, il faut placer la périhépatite subaiguë

[1] HUTINEL et HUDELO. *Arch. de Méd. expér.*, 1890, p. 509. — L. HUDELO. *Lésions du foie dans la syphilis héréditaire*. Thèse de Paris, 1890.

ou chronique, assez fréquente, et les localisations exceptionnelles, telles que la péri-pyléphlébite syphilitique décrite en 1890 par Schüppel, les cas de péri-angiocholite (Chiari) et de péri-cholécystite (Beck).

Histologiquement, on peut distinguer, avec Hutinel et Hudelo, des lésions diffuses et des lésions nodulaires.

Les lésions diffuses commencent par la congestion intense des capillaires sanguins du lobule, avec stase leucocytique. Puis les globules blancs émigrent par diapédèse, et à l'infiltration embryonnaire se joignent des lésions irritatives des cellules hépatiques, avec multiplication des noyaux et retour à l'état indifférent.

Un degré de plus, et les cellules rondes, disséminées en longues traînées ou groupées en petits amas, deviennent fusiformes, et font place à un véritable tissu de sclérose, de plus en plus résistant et épais.

Périportale au début, cette cirrhose syphilitique suit les vaisseaux sanguins, pénètre avec eux dans les lobules hépatiques, et se caractérise par sa diffusion même.

Les nodules gommeux sont également d'aspect assez banal au début, et purement embryonnaires : irrégulièrement semés, soit en plein lobule, soit dans les espaces portes, ils tendent bientôt à s'accroître, par extension périphérique, ou par coalescence de nodules juxtaposés; la présence de cellules géantes, l'aspect grenu et amorphe de leur centre, leur tendance à l'évolution fibreuse, achèvent de compléter leur analogie avec les follicules tuberculeu

On peut donc dire, avec Hutinel et Hudelo, que « l'infiltration interstitielle et les productions nodulaires ne présentent rien d'absolument spécifique à leurs débuts; mais elles deviennent de plus en plus caractéristiques à mesure qu'elles progressent. D'ailleurs, au moment où ces deux modalités de l'hépatite syphilitique sont encore à l'état rudimentaire, leur association est commune, et suffit à les faire reconnaître, car il n'existe guère au début de la vie d'autre maladie infectieuse qui puisse réaliser une semblable association de lésions ».

La recherche des bacilles tuberculeux aiderait, dans les cas douteux, à éviter toute erreur.

Que deviennent ces lésions de l'hérédo-syphilis infantile, et jusqu'à quel point peuvent-elles guérir? C'est à coup sûr là une question capitale au point de vue du pronostic à longue échéance, et cependant les matériaux pour la résoudre font à peu près défaut. Le cas que j'ai publié, et dont j'ai dit un mot plus haut, m'a fourni depuis un document anatomique précieux. A 18 mois, en effet, le bébé hérédo-syphilitique en question mourait de bronchopneumonie tuberculeuse; cliniquement, il était depuis longtemps guéri de son hépatite syphilitique, mais non de sa syphilis, comme l'avaient attesté plusieurs poussées successives de plaques muqueuses.

A l'autopsie, on trouva un foie de 500 grammes, souple, présentant quelques restes de périhépatite ancienne. A la coupe, le parenchyme de l'organe était de consistance normale et bigarré de gris rose et de violacé. La rate était restée augmentée de volume et de poids.

Histologiquement, il y avait un épaississement fibroïde notable des gaines de Glisson porto-biliaires, avec çà et là des cellules embryonnaires disséminées, mais non agminées en nodules. Tout le système sus-hépatique était altéré, et les veines sus-hépatiques, grosses ou petites, présentaient une énorme endo-

phlébite qui triplait au moins l'épaisseur de leurs parois, bien que partout la perméabilité du vaisseau fût conservée.

Ces lésions de sclérose porto-biliaire et d'endophlébite sus-hépatique étaient, du reste, sans connexions directes; aucunes travées fibreuses ne les reliaient, et partout les lobules hépatiques avaient conservé leur aspect normal.

En un seul point, existaient dans un espace porto-biliaire deux petites gommes microscopiques juxtaposées, ayant subi la transformation fibreuse, mais cependant très reconnaissables encore.

Il n'y avait pas d'endartérite hépatique, et les cellules glandulaires avaient conservé leur aspect normal, leur ordination trabéculaire physiologique.

La guérison clinique de cette hérédo-syphilis infantile, ainsi que la résolution des lésions interstitielles et parenchymateuses aiguës, avaient donc été obtenues; mais la sclérose porto-biliaire et l'endophlébite sus-hépatique demeuraient des stigmates probablement indélébiles de l'infection, et peut-être, pour l'avenir, le point de départ de nouveaux troubles hépatiques.

II

La **syphilis hépatique de l'adulte** n'est pas, comme on l'a cru longtemps, l'apanage du seul tertiarisme. Dès la période secondaire elle peut apparaître, et souvent sous sa forme la plus terrible, l'ictère grave. Symptômes et lésions sont très dissemblables à ces deux périodes de la vérole.

A. La *syphilis hépatique secondaire* (¹) peut se montrer sous la forme d'un ictère un peu spécial, étudié d'abord par Gubler en 1853, et attribué par lui à une roséole interne du cholédoque.

L'ictère secondaire débute assez soudainement, sans troubles gastro-intestinaux préalables. Une fois constitué, il reproduit à peu près les traits de l'ictère catarrhal vulgaire, avec décoloration des fèces, urines biliphéiques, prurit et bradycardie. Tantôt il y a légère hypertrophie du foie et de la rate, tantôt ces deux viscères restent normaux. Tel était le cas chez un malade que j'ai observé, et chez qui la glycosurie alimentaire était positive, mais la glaucurie non intermittente.

La seule caractéristique, en somme, de l'ictère secondaire, c'est son déterminisme étiologique. Sur 15799 syphilis secondaires soignées en 19 ans par Engel Reimers, S. Werner compte 57 ictères (soit 0,37 pour 100), dont 12 cas chez l'homme et 34 chez la femme. L'ictère secondaire apparaît en pleine syphilis secondaire, et coïncide le plus souvent avec d'autres manifestations spécifiques, cutanées ou muqueuses. L'époque d'apparition, par rapport à la syphilis, donne, d'après la statistique de S. Werner, 8 cas à 6 semaines, 2 à 7 semaines, 7 à 3 mois, 5 à 4 mois, 6 à 6 mois, 2 à 9 mois, 13 de 1 an à 2 ans 1/2 après l'infection.

Bien que l'on admette l'action curatrice du traitement spécifique, la durée de l'ictère n'en est pas moins très variable ; d'après la même statistique, nous trouvons 2 cas de 5 semaines de durée, 3 de 2 semaines, 21 de 4 semaines, 9 de 6 semaines, 12 de 8 à 12 semaines.

Rien donc de typique dans ces ictères secondaires dont l'existence cependant

(¹) Voir sur l'ictère syphilitique secondaire : DELAVARENNE. Thèse de Paris, 1879. — RENDU. *Leçons de clin. méd.*, 1890, t. II, p. 34. — SIEGMUND WERNER. *Munch. Medicin Woch.*, 6 juillet 1897, p. 736.

ne peut être révoquée en doute, et que l'on peut considérer comme l'effet d'une *hépatite secondaire bénigne*, par opposition aux *hépatites secondaires malignes* qui ont pour expression clinique l'*ictère grave*.

Les exemples d'ictère grave au cours de la syphilis secondaire se sont en effet trop multipliés dans ces dernières années pour que l'on puisse croire à une simple coïncidence. Engel Reimers, dès 1891, en publiait 5 cas ; Senator, 2 cas en 1895, et, sur un total de 9 cas relevés, en notait 7 chez la femme ; Roque et Devic, Neumann [1], Talamon [2], Bozzolo, publiaient depuis des faits de même ordre, et toujours chez des femmes jeunes, et en pleine virulence secondaire. Lebert, Gubler, Charcot, Balzer, avaient du reste il y a déjà longtemps observé des faits de ce genre.

Cliniquement, l'ictère débute comme un ictère simple et s'aggrave au bout de 2 à 3 semaines, ou s'annonce d'emblée comme un ictère grave classique [3]. Le traitement spécifique est inefficace, et la mort survient le plus souvent (bien que Senator ait observé un cas de guérison). Anatomiquement, lésions d'atrophie jaune aiguë, d'hépatite diffuse (Talamon).

B. Mais la vraie syphilis hépatique de l'adulte, celle dont nous connaissons à peu près l'histoire anatomique et clinique, est beaucoup plus tardive dans la chronologie de la syphilis. C'est en pleine période tertiaire et viscérale de l'infection qu'elle apparaît, c'est-à-dire alors que la syphilis acquise remonte déjà à un plus ou moins grand nombre d'années.

Il ne faut pas oublier, cependant, que Fournier [4] a démontré que le tertiarisme est moins tardif qu'on ne le croit en général, que son maximum de fréquence correspond à la troisième année, et ensuite aux deux années qui l'encadrent, seconde et quatrième. La date relativement récente de l'infection n'est donc pas une raison suffisante pour révoquer en doute une syphilis hépatique tertiaire.

Diverses causes accessoires paraissent faciliter la localisation du tertiarisme sur le foie. Ce sont en particulier toutes les causes d'inflammation antérieure de l'organe, et, en premier lieu, l'alcoolisme et le paludisme. Le foie, déjà malade histologiquement et d'une façon latente, devient par cela même le *locus minoris resistentiæ*, et ainsi s'explique la plus grande fréquence chez l'homme que chez la femme de la syphilose hépatique. Peut-être un ictère antérieur peut-il également jouer ce rôle de cause d'appel, mais la preuve n'en est pas faite.

Quant à la fréquence de la syphilis hépatique relativement aux autres accidents du tertiarisme, il est difficile de l'évaluer avec précision. Bien des cas restent latents pendant la vie, ou donnent lieu à des erreurs de diagnostic, si bien que le chiffre réel doit être notablement supérieur aux statistiques publiées. La plus étendue, celle de Fournier (1889), porte sur un total de 3429 cas de tertiarisme ; elle ne comprend cependant que 9 cas de syphilis hépatique. C'est donc là, chez l'adulte, une localisation tertiaire très peu fréquente.

Les *lésions* syphilitiques du foie déjà entrevues par Astruc, par Van Swieten,

(1) NEUMANN. *Wiener med. Press*, 1895.
(2) TALAMON. *Médecine moderne*, 1897, p. 97.
(3) GALLOT. *Contribution à l'étude de la syphilis hépatique, de l'ictère grave à la période secondaire*. Thèse de Lyon, 1895.
(4) A. FOURNIER. *Arch. gén. de méd.*, 1889.

ne sont bien connues que depuis les travaux de Dittrich en 1849, de Ricord en 1851, de Rayer, de Virchow, de Wilks, de Lancereaux.

Elles sont essentiellement polymorphes, et constituées par l'association, en proportions très variables, de cirrhose diffuse, de productions gommeuses, et de dégénérescence amyloïde. Sur 24 cas de syphilose hépatique, Lancereaux a noté 5 fois l'hépatite scléreuse pure, 1 fois des gommes sans travées cicatricielles et cirrhotiques, 7 fois des cicatrices fibreuses sans gommes, et 11 fois des lésions scléro-gommeuses.

Ce sont là les vraies lésions spécifiques du foie, car la dégénérescence amyloïde n'intervient ici qu'à titre secondaire. Comme dans la tuberculose, elle semble relever surtout des processus de suppuration prolongée, des vieilles syphilides ulcéreuses et cachectisantes. Son origine doit être cherchée dans les produits solubles d'une infection secondaire surajoutée, et dont la nature intime nous échappe encore. Qu'elle envahisse donc tout ou partie du parenchyme hépatique, la dégénérescence amyloïde ne saurait constituer une lésion syphilitique du foie; elle n'en est qu'un épiphénomène anatomique contingent.

Le type du foie syphilitique, celui que la seule inspection à l'amphithéâtre permet de reconnaître presque avec certitude, c'est le foie *scléro-gommeux.* Son aspect est tout spécial. La forme de l'organe est profondément modifiée, et a perdu toute régularité; à côté d'un lobe ou d'un segment de lobe atrophié, se détache une région hypertrophiée ou même formant tumeur; le bord tranchant est déformé, échancré par une ou plusieurs encoches; la face antérieure du foie est segmentée par des cicatrices fibreuses épaisses, profondes, rubanées ou stellaires, qui semblent encercler et comme étrangler la substance même de la glande, d'où le nom de *foies ficelés.*

La capsule de Glisson est épaissie, opaque, peut même présenter des lésions de périhépatite subaiguë.

Si le volume et le poids de la glande sont, en somme, peu modifiés, il n'en va pas de même de sa consistance. Celle-ci est nettement augmentée. Dans l'intervalle des cicatrices corticales, le parenchyme hépatique, sans crier sous le couteau, est plus ferme que normalement; mais au niveau de ces cicatrices il oppose la résistance d'un tissu fibroïde, parfois presque cartilagineux ou calcifié.

C'est qu'en effet les dépressions cicatricielles de l'écorce hépatique pénètrent dans la profondeur même de l'organe, comme autant de tractus rubanés centripètes, qui vont en s'effilant, et donnent sur leurs côtés insertion à de nombreuses irradiations divergentes. Quand ces tractus fibreux sont encore jeunes, leur couleur est d'un blanc laiteux, leur aspect presque succulent; plus tard ils deviennent secs, tendineux et comme nacrés.

Déjà si caractéristiques par leur disposition, ces cicatrices déprimées achèvent de trahir leur origine syphilitique par la présence habituelle, dans leur épaisseur, de productions gommeuses. Celles-ci ont un volume qui peut varier entre les dimensions d'un grain de mil et celles d'une noix; elles sont parfois solitaires, agminées plus souvent en colonies, et siègent dans les tractus fibreux eux-mêmes, surtout à leurs points nodaux, ou à leur base d'implantation sur la cicatrice corticale. Exceptionnellement, les gommes peuvent siéger en plein foie, en dehors des zones d'envahissement fibroïde.

Quels que soient leur volume et leur siège, les gommes hépatiques se reconnaissent à leur consistance ferme, à leur coloration d'un blanc jaunâtre qui les

fait comparer à la pulpe du marron d'Inde, à leur forme arrondie ou polycyclique, à leurs bords nettement limités, à leur parenchyme homogène, un peu humide au début, plus tard sec et comme miroitant. Elles ont une tendance naturelle à s'enkyster, à subir la transformation fibroïde, à se calcifier même, quand après leur croissance terminée elles subissent un travail de régression.

Dans la forme purement gommeuse de la syphilose hépatique, on ne trouve ni cirrhose diffuse ni cicatrices étoilées; ce n'est que par hasard, pour ainsi dire, que l'on constate sur les surfaces de section de l'organe la présence d'une ou plusieurs gommes, souvent assez volumineuses, enkystées, et perdues dans le parenchyme hépatique comme des corps étrangers presque inoffensifs.

Ajoutons, pour achever ce qui a trait aux lésions macroscopiques, que souvent la syphilose hépatique s'accompagne d'intumescence de la rate, soit par syphilis splénique, soit plus généralement par splénite congestive et hypertrophique chronique.

Histologiquement, il est difficile de donner une description générale des lésions; celles-ci sont, en effet, essentiellement polymorphes, et toutes différentes dans les diverses régions d'un même foie. Mais toujours elles procèdent de la combinaison, en proportions variables, de la sclérose et de la gomme.

Le tissu de sclérose est, en général, avancé dans son évolution, fibroïde et lamellaire, parsemé de plus ou moins nombreuses cellules rondes. Il envahit les espaces porto-biliaires, mais n'y reste pas cantonné, et rayonnant autour de ces travées conductrices, envoie souvent dans les lobules adjacents des prolongements pédiculés, arrondis à leur extrémité libre, et que l'on a comparés à des têtes de serpent; d'où, en certains points, des images assez analogues à celles que fournissent certaines scléroses porto-biliaires hypertrophiques. En d'autres points, le tissu fibreux semble former des anneaux, comme dans la cirrhose des buveurs.

Mais la sclérose syphilitique du foie est rarement bi-veineuse, et ce qui, en dehors de l'irrégularité même de sa systématisation, achève de la caractériser, c'est la nature des lésions vasculaires qu'elle détermine. Les rameaux portes sont épaissis, déformés sur les coupes par un processus de périphlébite et d'endophlébite; les artérioles hépatiques, surtout, présentent d'énormes lésions de péri-artérite et d'endartérite bourgeonnante, pouvant presque effacer la lumière du vaisseau. Ces lésions artérielles sont une des caractéristiques histologiques de la syphilis du foie chez l'adulte.

Quant aux gommes, elles accompagnent le tissu de sclérose, et y forment des nodules de volume très variable. Depuis le syphilome miliaire, que l'on ne voit qu'au microscope, jusqu'à la tumeur gommeuse du volume d'une noix et même davantage, tous les intermédiaires peuvent s'observer. Dans le premier cas, on ne trouve que de petits nodules embryonnaires, à cellules encore vivantes et conservant leurs réactions physiologiques; pour les gommes plus développées, les cellules centrales subissent la dégénérescence granuleuse, prennent un aspect caractéristique, et laissent voir entre elles une substance fondamentale, vaguement fibrillaire, tandis qu'à la périphérie le néoplasme s'encapsule dans une coque conjonctive épaisse.

Quant aux lésions histologiques de la périhépatite, de la dégénérescence amyloïde, elles n'ont rien ici qui soit spécial au foie syphilitique.

[CHAUFFARD.]

Si l'on compare ces lésions du foie syphilitique de l'adulte à celles de l'hépatite similaire du nouveau-né, on est frappé du contraste si complet des lésions présentées par un même viscère, le foie, au cours d'une même infection, la syphilis. Comment l'expliquer? Est-ce l'influence étiologique, l'hérédité, qu'il faut mettre en cause? Mais nous verrons bientôt que Fournier a démontré à la fois la fréquence relative de l'hérédo-syphilis tardive du foie, et son identité, dans les lésions comme dans les symptômes, avec l'hépatite de la syphilis acquise de l'adulte, alors qu'aucune ressemblance n'existe avec la syphilis du foie chez le nouveau-né.

De ce fait, en apparence paradoxal, seule l'analyse des conditions pathogéniques peut rendre compte; *si la réaction viscérale diffère, c'est que le mode d'infection n'est pas le même.*

Prenons un adulte atteint de syphilis acquise; une fois les premiers accidents disparus, l'infection semble éteinte, mais elle n'est que latente; les germes peuvent se revivifier, et de leurs foyers cachés se disséminer de nouveau dans l'organisme. Or, cette dissémination tardive, contingente, c'est par les réseaux artériels des circulations locales qu'elle s'effectue. Partout où l'on trouve des lésions de syphilis tertiaire, les lésions artériolaires d'endartérite et de périartérite nous attestent la voie d'apport de l'infection, si bien que les artérites syphilitiques commandent toute l'évolution du tertiarisme.

Le foie ne fait pas exception à cette règle, et c'est bien probablement *par l'artère hépatique* qu'il reçoit les germes, encore inconnus, de l'infection syphilitique tardive.

Mais que cette syphilis tertiaire relève d'une ancienne contamination acquise, ou d'une ancienne contamination héritée, le mode d'infection n'en est pas changé. Même latence plus ou moins prolongée des germes, et même dissémination tardive; ce sont encore les lésions artérielles qui commandent et dirigent le processus.

Au contraire, dans la syphilis congénitale par infection ovulaire, ou post-conceptionnelle, les choses vont tout autrement. Ici, ce n'est plus une infection discrète, régionale, *clairsemée* pourrait-on dire, c'est *une infection uniforme et massive du foie* qui se produit. Et de cela, ce que nous avons vu déjà de la physiologie vasculaire du foie fœtal nous rend compte.

Rappelons-nous que le sang modifié (et dans l'espèce contaminé) au contact des villosités du placenta maternel arrive au fœtus par la veine ombilicale, et, sauf la partie dérivée par le canal veineux d'Aranzi, traverse directement et d'emblée la glande hépatique. C'est donc celle-ci qui reçoit les premières atteintes, et elle devient ainsi un des réactifs les plus sûrs de la syphilis congénitale. Aucun de ses départements ne reste indemne, la lésion est uniforme et diffuse, partout du même âge.

Ainsi s'explique le mode réactionnel si différent du foie, dans la syphilis du nouveau-né, et dans la syphilis tardive de l'adulte, héréditaire ou acquise. Même organe, même germe virulent, et réactions entièrement différentes, parce que le mode d'*inoculation hépatique* n'est pas le même dans les deux cas.

C'est là comme une expérience toute faite, comme une démonstration par la clinique de l'une des grandes lois de la pathologie infectieuse moderne

L'**histoire clinique** de la syphilis hépatique de l'adulte est pleine d'incertitudes

et de lacunes, d'autant plus regrettables qu'il s'agit ici de lésions dont un diagnostic exact permet d'obtenir la guérison. Mais bien souvent ce diagnostic ne peut être que soupçonné.

Pour l'une au moins des formes anatomiques, *la forme gommeuse pure*, le silence symptomatique peut être complet. Les gommes hépatiques, perdues dans un parenchyme sain, isolées et comme séquestrées par leur capsule fibreuse, n'entravent en rien les fonctions du foie; elles se comportent comme des corps étrangers aseptiques et inoffensifs, et ne provoquent ni douleur, ni ictère, ni ascite, ni troubles fonctionnels appréciables. Ce n'est que par un hasard d'autopsie que l'on constate leur existence.

Tout au plus ces tumeurs gommeuses peuvent-elles, grâce à une localisation spéciale, entraîner des phénomènes de compression, soit au niveau de l'émergence des gros troncs biliaires, soit, comme dans un fait de H. Barth, au confluent des deux veines sus-hépatiques, dans la veine cave. Si l'on n'est pas mis sur la trace d'une syphilis ancienne, le diagnostic exact ne peut guère être porté.

La *forme scléro-gommeuse* peut elle-même rester latente, n'être constatée que par une trouvaille d'autopsie. Deux fois déjà j'ai vu des faits de ce genre, chez un jeune homme mourant d'angine diphtéritique et atteint de syphilis hépatique vraisemblablement héréditaire tardive, et chez un homme mourant d'urémie par sclérose rénale; dans les deux cas, la syphilis scléro-gommeuse du foie était typique.

C'est que rien n'est plus vague que les symptômes du début. Ils n'indiquent, tout d'abord, qu'une certaine atteinte portée à la santé générale : amaigrissement progressif et que rien n'explique, facies fatigué un peu blême, malaise mal caractérisé, puis troubles digestifs avec crises de diarrhée et perte de l'appétit, tout cela sans ictère, sans autre sensation indicatrice qu'un peu de tension et de gêne dans l'hypocondre droit.

Si l'on n'examine pas le foie *par principe*, pourrait-on dire, la lésion reste inaperçue jusqu'au jour où elle se révèle par une poussée subaiguë de périhépatite, ou par l'apparition de l'ictère.

On constate alors que le foie est profondément modifié dans son volume et dans sa forme. Il est hypertrophié, déborde largement les fausses côtes, descend parfois jusqu'à l'ombilic ou même jusqu'à la crête iliaque. Mais cette hypertrophie est *irrégulière*; tantôt c'est le lobe gauche qui remplit tout l'épigastre, tantôt c'est le lobe droit qui forme tumeur, la partie non hypertrophiée de l'organe restant normale, ou ayant même subi une véritable atrophie. Il en résulte un remaniement complet, et absolument irrégulier, bizarre même, de la forme générale du foie, du contour de son bord tranchant.

La consistance de l'organe n'est pas moins modifiée; on sent un parenchyme dur, comme ligneux parfois, à surface inégale et bosselée, sillonné de dépressions profondes.

Mais souvent l'*ascite* masque ces symptômes si caractéristiques. Elle survient presque toujours, en effet, pour peu que la lésion soit assez ancienne et étendue pour entraver la circulation intra-hépatique, et elle se présente avec les mêmes caractères que dans la cirrhose atrophique des buveurs. Même développement globuleux du ventre, même réseau veineux sous-cutané, même refoulement du diaphragme, mêmes œdèmes des membres inférieurs et du scrotum. J'ajoute, pour compléter les analogies, que l'hypertrophie de la rate est habituelle, que l'albuminurie concomitante n'est pas rare.

Cette grande ascite, analogue à l'ascite cirrhotique et relevant du même processus, est stable, permanente, rebelle aux ponctions pratiquées même coup sur coup : le traitement spécifique seul en a raison.

Dans quelques cas rares, probablement par lésion ou compression du canal thoracique, on a vu l'ascite être laiteuse et chyliforme [1].

L'ictère est assez rare, et, quand il existe, de médiocre intensité : le teint est plutôt blême, terreux, fatigué.

Les urines sont toujours chargées d'urobiline et contiennent une quantité d'urée en rapport surtout avec le régime alimentaire et l'état de la nutrition générale. La glycosurie alimentaire est la règle.

Arrivée ainsi à son plein développement, la maladie ne cesse de progresser, et, si le traitement spécifique ne vient en arrêter l'évolution, elle aboutit à la mort par cachexie, ou par lésions syphilitiques d'autres viscères (reins, poumons, axe cérébro-spinal), ou par le fait d'une maladie infectieuse intercurrente (diphtérie, érysipèle, tuberculose, etc.).

Même dans les cas de syphilis hépatique ancienne et déjà cachectisante, on peut cependant toujours espérer la guérison, grâce au traitement spécifique. Hutchinson a vu ainsi guérir un malade qui avait subi jusqu'à 50 ponctions. Et, cependant, seules les lésions gommeuses sont justiciables du traitement ; la sclérose, diffuse ou rubanée, n'a plus rien de spécifique une fois qu'elle est dûment constituée, arrivée à l'état adulte et fibreux. Elle ne forme plus qu'une lésion banale et indélébile, qu'une simple cicatrice que le mercure et l'iodure ne sauraient faire disparaître, et que l'on peut retrouver plus tard à l'autopsie de sujets soi-disant guéris de leur syphilis hépatique (cas de Hutchinson, de Lannelongue).

Et, cependant, on peut dire qu'on guérit la syphilis hépatique, car ce qui importe ici, c'est moins la disparition des cicatrices étoilées du foie que la résolution des endartérites, des endophlébites hépatiques, des lésions parenchymateuses et cellulaires. Mais la guérison semble se faire en deux temps : comme premier résultat, immédiatement appréciable, on constate que le foie diminue de volume, que les tumeurs gommeuses, quand elles sont perceptibles, rétrocèdent et s'effacent, que l'ascite cesse de se reproduire ; en même temps les forces, l'appétit, l'embonpoint reviennent, le malade se croit guéri. Toutefois, l'intégrité fonctionnelle de la cellule hépatique ne se récupère que plus tardivement, après un traitement longtemps prolongé, et, chez ces soi-disant guéris, on peut encore constater l'existence de l'urobilinurie, de la glycosurie alimentaire, comme chez une malade dont j'ai publié l'histoire.

Il faut donc persévérer dans le traitement spécifique, ne le cesser, après des intervalles de repos, que quand le foie a recouvré toute son intégrité fonctionnelle ; alors seulement la guérison est acquise.

III

Le *diagnostic* de la syphilis hépatique est presque toujours très obscur, et bien des cas, certainement, passent inaperçus. Chez l'enfant et chez l'adulte, il ne soulève pas les mêmes difficultés.

A. Chez le nouveau-né, la situation est, en général, assez claire. On constate, ou l'on sait, que le père ou la mère sont syphilitiques : le bébé dépérit, prend le

[1] Deux fois sur 102 cas d'ascite chyliforme relevés par A. Jousset, dans sa thèse de 1901 sur : *Les Humeurs opalescentes de l'organisme*.

facies si caractéristique de la cachexie vénérienne, présente presque toujours quelque éruption cutanée ou muqueuse qui met sur la piste de l'infection viscérale. Le gros foie et la grosse rate ne peuvent guère relever ici que de la tuberculose ou de la syphilis, et la première est bien rare relativement à la seconde, s'accompagne de fièvre, évolue comme une infection aiguë, à déterminations viscérales multiples et rapidement mortelles. La polyadénite ganglionnaire périphérique peut, comme signe précoce de la tuberculose infantile, rendre ici de réels services.

B. Pendant la seconde enfance, le problème devient déjà plus complexe. On doit tenir compte ici de la cirrhose hypertrophique graisseuse, dont Hutinel publiait récemment plusieurs cas, avec gros foie, grosse rate et ascite. C'est par la recherche minutieuse de tous les stigmates de l'hérédo-syphilis infantile que l'erreur sera évitée.

De même, certaines formes de leucocytémie spléno-hépatique pourraient prêter à confusion si l'examen du sang n'était pratiqué.

C. Chez l'adulte, les difficultés s'accumulent, car trop souvent les tares pathologiques capables d'avoir lésé le foie sont multiples. Le sujet est bien un ancien syphilitique, mais il peut être en même temps un alcoolique, un paludéen, un tuberculeux; quelle part relative revient à ces processus accumulés d'intoxication et d'infection? L'examen morphologique du foie prend ici le premier rang et l'emporte sur les troubles fonctionnels qui n'ont rien, en eux-mêmes, de suffisamment caractéristique.

Ce qui vient encore compliquer le problème, c'est que l'antécédent d'une syphilis acquise et connue fait souvent défaut. L'infection n'en existe pas moins, mais sous une forme infiniment trompeuse, et que les beaux travaux de Fournier [1] nous ont appris à connaître. Il s'agit alors de *syphilis héréditaire tardive.*

Celle-ci, beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit souvent, ne porte, en somme, qu'assez rarement ses coups sur la glande hépatique; Fournier, en 1885, en avait réuni 25 cas; Hudelo, en 1890, en compte 49, dont 31 seulement sont certains, les 18 autres n'étant que très vraisemblables.

L'âge des sujets varie dans des limites très étendues, comme le montre le tableau suivant de Hudelo :

De 2 à 5 ans.	5 cas.	De 20 à 25 ans.	5 cas.
De 5 à 10 ans	8 cas.	De 25 à 35 ans.	5 cas.
De 10 à 20 ans.	24 cas.	Au delà (41 ans et 45 ans).	2 cas.

J'en ai vu, pour ma part, un très beau cas chez un jeune homme de 20 ans.

Ni en anatomie pathologique, ni en clinique, cette hérédo-syphilis tardive du foie ne se distingue, en elle-même, de la syphilis acquise. Mêmes lésions polymorphes, et surtout scléro-gommeuses; même symptomatologie très variable, souvent presque nulle.

Mais ce qui donne à la maladie une physionomie toute spéciale, c'est l'état des sujets chez lesquels elle survient. Ils n'ont pas *que les signes d'une maladie hépatique*; pour qui sait et veut les chercher, ils présentent toujours, plus ou moins apparents et nombreux, ces *stigmates de l'hérédo-syphilis tardive* dont Fournier nous a donné la description magistrale.

C'est ainsi qu'on devra chercher la triade classique de Hutchinson (altéra-

[1] A. FOURNIER. *La syphilis héréditaire tardive*, Paris, 1886, p. 544.

tions dentaires, lésions oculaires, lésions de l'appareil auditif); les déformations osseuses des membres ou du crâne; les cicatrices cutanées lombo-fessières. D'autres fois c'est l'arrêt du développement physique, l'infantilisme, l'atrophie testiculaire, ou cette déformation si spéciale du nez que Fournier a caractérisée du nom pittoresque de nez en lorgnette, qui mettront l'attention en éveil. Mais toujours l'hérédo-syphilis se trahit par quelque symptôme significatif, et, du même coup, permet de suspecter la vraie nature de la lésion hépatique.

En cas de doute, du reste, ou de présomption si faible qu'elle soit, et qu'il s'agisse du nouveau-né, de l'enfant ou de l'adulte, le *traitement d'épreuve* s'impose. Comme dans la syphilis cérébrale, il doit être *intensif*, *mixte* et *prolongé*.

Le traitement de la mère syphilitique pendant la grossesse sera déjà un moyen de prévenir les lésions viscérales, et en particulier hépatiques, du fœtus. C'est surtout le mercure qui trouve ici son indication.

Chez le nouveau-né, au premier signe d'infection, c'est également au mercure que l'on aura recours, et d'emblée, sous sa forme la plus active, en frictions quotidiennes de 2 et même 5 grammes d'onguent napolitain. La tolérance médicamenteuse est, en pareil cas, incroyable; j'en ai cité plus haut un exemple; pas de stomatite ni d'accidents toxiques à craindre, et, en revanche, une action curative immédiate, et qui, pour les sceptiques, s'il en existe encore, donne la démonstration irrécusable de l'action thérapeutique du mercure.

Chez l'adulte, c'est encore aux frictions mercurielles qu'il faut recourir, mais ici avec infiniment de ménagement et de surveillance, ou plutôt aux injections d'huile biiodurée titrée, suivant la formule de Panas, à 4 milligrammes de biiodure de Hg par centimètre cube. On leur adjoindra l'iodure de potassium, à doses moyennes ou élevées, et le régime lacté comme adjuvant très utile.

CHAPITRE XXII

LA TUBERCULOSE HÉPATIQUE

L'infection tuberculeuse peut déterminer, du côté de la glande hépatique, une série de lésions aussi dissemblables par leurs caractères anatomiques que par les conséquences cliniques qu'elles comportent. Bien étudiées depuis peu, incomplètement connues encore, ces lésions ont déjà suscité de nombreux travaux que nous aurons à passer en revue.

Même en éliminant de ce chapitre les lésions banales, en quelque sorte accessoires, et qui ne relèvent qu'indirectement de la bacillose, telles que la dégénérescence amyloïde, la congestion passive du foie par insuffisance de l'hématose pulmonaire, il n'en reste pas moins à distinguer une série très complexe de formes anatomiques de la tuberculose du foie. Ici, au moins autant que dans le poumon, le bacille de Koch provoque des réactions de divers ordres : néoformations diapédétiques et épithélioïdes, nécrose caséeuse du granulome, ou, au contraire, évolution scléreuse et stéatogène.

Processus relatif de guérison dans d'autres organes, la cirrhose tuberculeuse peut, nous le verrons, constituer une maladie du foie grave et véritable-

ment autonome. De plus, les qualités organiques propres du terrain hépatique impriment à l'évolution tuberculeuse des caractères très spéciaux.

Avant d'entrer dans le détail des faits, nous pouvons concevoir que les modes d'infection, les voies d'arrivée du bacille dans le foie, sont multiples. L'agent pathogène peut être amené par la voie artérielle de l'artère hépatique, par la voie veineuse de la veine porte, par la voie lymphatique et péritonéale, peut-être enfin par la voie biliaire.

La réalité de chacun de ces modes d'infection va nous être démontrée par une double série de preuves, empruntées les unes à la pathologie expérimentale, les autres aux constatations cadavériques.

I

La **pathologie expérimentale** mérite ici la première place, car, mieux que toute autre méthode, elle permet de surprendre les phases initiales du processus et d'en suivre la complète évolution.

A. C'est d'abord la voie péritonéale qui a été employée. Pas d'expérience plus classique que d'injecter dans le péritoine d'un cobaye une certaine quantité de matière tuberculeuse humaine, de provenance directe ou obtenue par culture. L'animal maigrit rapidement et meurt en deux à six semaines ; à l'autopsie « l'épiploon est rétracté vers l'estomac, et transformé en un boudin épais, fibro-caséeux. La rate est énorme, jaune, remplie de tubercules ainsi que le foie ; les poumons en contiennent également, mais moins abondants. Les ganglions rétro-péritonéaux et sous-cutanés sont tuméfiés et par endroits caséeux [1]. »

La clinique réalise souvent cette expérience. Le foie baigne, pour ainsi dire, dans le sac lymphatique péritonéal ; si ce sac devient un milieu de culture pour le bacille de Koch, il pourra se faire un véritable envahissement centripète de l'organe. C'est ce que l'on observe surtout chez les enfants atteints de péritonite tuberculeuse ; l'infection bacillaire pénètre par les lymphatiques, traverse la capsule de Glisson, accompagne celle-ci le long des veines portes et sus-hépatiques. Périhépatite et hépatite tuberculeuses marchent de pair, puis bientôt les lésions viscérales se diffusent, l'agent pathogène passant du réseau lymphatique dans la circulation sanguine.

B. Injectons la culture pure de tuberculose dans les veines mésentériques d'un lapin [2]. L'animal meurt en trois à cinq semaines, et l'on trouve le foie et la rate farcis de nodules tuberculeux, alors que les autres organes sont restés indemnes. Il y a eu comme une filtration, un arrêt de la culture injectée, et les tubercules, apparents à partir du septième jour seulement, relèvent d'embolies bacillaires siégeant dans les capillaires périportaux. L'évolution des lésions hépatiques marche de front avec la multiplication des bacilles.

De ce mode d'infection hépatique la clinique nous offre de nombreux exemples, et rien n'est plus habituel que de voir les ulcérations tuberculeuses de l'intestin s'accompagner de tuberculose du foie. Il peut même exister une pyléphlébite bacillaire, et Weigert a décrit en 1882 deux cas de lésions tuberculeuses occupant simultanément le foie et les troncs de la veine porte et de la veine splénique, les autres organes étant restés indemnes.

(1) J. STRAUS et N. GAMALEIA. *Arch. de méd. expér.*, 1891, p. 467.
(2) GILBERT et LION. *Soc. de biol.*, 5 novembre 1888.

C. Si, au lieu de pousser l'injection virulente dans une branche de la veine porte, nous la pratiquons dans une veine périphérique, la veine marginale de l'oreille du lapin par exemple, les résultats obtenus seront variables suivant la dose, et la provenance aviaire ou humaine, de la culture employée; mais ce n'est ici que par l'artère hépatique que les bacilles peuvent atteindre le foie, c'est une infection par voie artérielle.

Avec des cultures de tuberculose humaine, la mort survient plus ou moins rapidement, suivant la dose injectée, une à trois semaines au plus, mais le résultat est constant, comme Koch, Straus et Gamaleia l'ont montré : c'est une granulie généralisée, uniformément répartie quand la mort est tardive, prédominant dans les poumons quand la mort a été très rapide.

Au contraire, avec les cultures de provenance aviaire, presque seules employées jusqu'en ces derniers temps, les résultats sont tout autres et très curieux; ils ont été étudiés par Cornil [1], et surtout par Yersin [2]. C'est une véritable septicémie aiguë que l'on provoque, avec fièvre dès la fin de la première semaine; le lapin perd jusqu'à un quart ou un tiers de son poids, s'affaiblit de plus en plus, meurt en 17 à 18 jours en moyenne. A l'autopsie, la rate est énorme et d'un rouge vif, le foie très tuméfié, mais aucun tubercule n'est apparent, et cependant tous les organes, mais surtout le foie et la rate, se montrent remplis de bacilles.

Mais si, au lieu d'injecter de 1 à 10 gouttes de la culture virulente, on en injecte une dose minime ($0^{mgr},0001$ de culture sèche), les résultats obtenus [3] ne sont plus les mêmes. La survie est beaucoup plus longue, et peut atteindre jusqu'à 218 jours; à l'autopsie, on trouve le foie et la rate redevenus normaux, souvent même un peu diminués de volume. Mais alors que ces lésions premières ont évolué vers la guérison spontanée, des granulations tuberculeuses ont envahi les poumons, les reins, les jointures.

Ces expériences instructives nous expliquent l'apparition de la tuberculose chez certains sujets qui ont pu présenter auparavant des troubles gastriques et de l'ictère; à une première étape spléno-hépatique, succède une dissémination pulmonaire et périphérique (Grancher et Ledoux-Lebard).

Si l'injection bacillaire est poussée par l'artère hépatique [4], le résultat est encore une tuberculose porto-biliaire, plus ou moins étendue, parfois avec foyers juxtaposés de nécrose cellulaire, puis diffusion secondaire du processus tuberculeux. Même tuberculose expérimentale possible par la voie biliaire, comme l'ont montré les recherches de Sergent [5], de Gilbert et Claude, sur lesquelles nous aurons à revenir.

Enfin, tout récemment, une nouvelle tuberculose expérimentale du foie a été obtenue par A. Chauffard et J. Castaigne [6] dans leurs recherches sur les lésions du foie d'origine splénique. La rate inoculée avec un bacille de Koch de virulence convenable infecte secondairement le foie, et rien que le foie, par l'intermédiaire de la veine splénique, y provoque une tuberculose porto-biliaire plus jeune. C'est la reproduction expérimentale de la tuberculose *spléno-*

(1) Cornil. *Journ. des conn. méd.*, 1888, p. 57.
(2) Yersin. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888, p. 246.
(3) Grancher et Ledoux-Lebard. *Arch. de méd. expér.*, mars 1891.
(4) A. Gilbert et H. Claude. *Soc. de biol.*, 17 mai 1896.
(5) E. Sergent. *Pathogénie de la tuberculose des voies biliaires.* Thèse de Paris, 1895.
(6) A. Chauffard et J. Castaigne. Lésions expérimentales du foie d'origine splénique. *Arch. de méd. expér.*, juin 1901.

hépatique observée cliniquement par Rendu et F. Widal, Moutard-Martin et Lefas, F.-J. Collet et Louis Gallavardin [1].

Toutes ces voies d'entrée de l'infection bacillaire, la clinique les réalise, et nous montre la tuberculose hépatique d'origine portale, artérielle, splénique, péritonéo-lymphatique. Dans des cas exceptionnels, la tuberculose peut même, comme la syphilis congénitale, aborder le foie dès la vie intra-utérine, par l'intermédiaire de la veine ombilicale : tel un cas de Sabouraud [2], où l'autopsie d'un nouveau-né de onze jours montra le foie et la rate criblés de tubercules miliaires, la mère étant atteinte de tuberculose pulmonaire.

L'**histogenèse** du tubercule hépatique s'est trouvée grandement éclairée par l'ensemble des recherches qui précèdent. D'après Cornil, Yersin, voici comment les choses se passent après injection intra-veineuse de culture aviaire.

Les bacilles s'arrêtent dans les capillaires du foie, près des espaces portes, et provoquent de petits coagulums fibrineux au sein desquels ils se multiplient jusque vers le 5e ou 7e jour, sans provoquer encore autour d'eux ni réaction locale, ni émigration cellulaire.

Cette thrombose initiale, à la fois bacillaire et fibrineuse, s'enveloppe bientôt d'une zone de leucocytes, qui eux-mêmes se transforment sous l'influence des bacilles, et surtout peut-être d'une diastase sécrétée par eux, en cellules épithélioïdes et géantes. Cette dernière étape du processus a lieu vers la fin de la 2e semaine et au commencement de la 3e, et s'accompagne d'une recrudescence de fièvre ; mais les animaux épuisés meurent toujours avant que les granulations aient commencé à se caséifier.

Les recherches de Gilbert et Girode [3], faites avec des cultures de tuberculose humaine, ont confirmé ces résultats. Contrairement à l'opinion de Baumgarten, ces auteurs n'ont pas trouvé que les cellules hépatiques prissent part à la constitution initiale des tubercules, ce qu'explique la double protection formée à ces éléments par les leucocytes et les cellules endothéliales des capillaires ; au voisinage des tubercules, c'est plutôt un état atrophique des cellules trabéculaires que l'on observe, avec perte de l'affinité du noyau pour les substances colorantes.

Les tubercules hépatiques n'ont pas tous, du reste, la structure schématique du follicule tuberculeux de Charcot. D'autres peuvent être purement *lymphoïdes*, formés par une agglomération nodulaire de lymphocytes, qui rappellent un peu les nodules infectieux aigus de la fièvre typhoïde, de la variole, etc., et établissent comme un point de rencontre entre ces grandes infections aiguës et les lésions déterminées par le bacille de Koch.

Cette analogie histologique n'est pas la seule, et récemment Pilliet [4] a montré que ces nodules lymphoïdes pouvaient s'accompagner d'hémorragies capillaires, rappelant en petit les hémorragies du foie éclamptique ; que, d'autre

[1] F.-J. Collet et Louis Gallavardin. Tuberculose massive primitive de la rate type spléno-hépatique. *Arch. de méd. expér.*, mars 1901.

[2] Sabouraud. *Soc. de biol.*, 17 octobre 1891.

[3] A. Gilbert et J. Girode. Histogenèse du tubercule hépatique expérimental. *Congrès de la tuberculose*, juillet 1891.

[4] A. Pilliet. *Étude d'hist. path. sur la tuberc. expér. et spont. du foie.* Thèse de Paris, décembre 1891. Travail très complet au point de vue de l'historique et de la description histologique fine des lésions.

part, la tuberculose expérimentale du cobaye ou du chien, par inoculation de culture humaine, pouvait déterminer dans le foie des lésions inflammatoires d'hépatite interstitielle et de vastes lésions dégénératives par *nécrose de coagulation.*

Les cellules hépatiques frappées se gonflent, deviennent hyalines et réfringentes; leur protoplasma se liquéfie en même temps que leur noyau perd son affinité pour les matières colorantes.

Le nodule dégénératif ainsi formé simule vraiment un tubercule caséeux, et tend, quand la lésion est à marche lente, à s'encapsuler de tissu fibreux.

Le bacille de Koch ne fait donc pas que du tubercule; il est, presque au même degré, un agent provocateur de stéatose, de dégénérescences cellulaires diverses et de sclérose, comme l'a encore montré l'analyse histologique des foies tuberculeux.

A cela ne se bornent pas, en effet, les lésions de la tuberculose expérimentale du foie. Déjà, en 1888, H. Martin et Ledoux-Lebard avaient vu la tuberculose expérimentale du lapin se localiser dans les espaces porto-biliaires, et y provoquer une prolifération du tissu conjonctif interlobulaire. Hanot et Gilbert [1] ont pu, chez le cobaye, observer un stade plus avancé de ces lésions conjonctives, sous la forme d'une véritable cirrhose tuberculeuse du foie, périlobulaire, avec bandes fibreuses venant segmenter le lobule. Mais ce n'est là, disent très bien ces auteurs, qu'une phase plus avancée du processus, « il n'y a qu'un seul ordre de lésions, des lésions tuberculeuses en voie d'évolution, et des lésions tuberculeuses qui ont accompli une évolution fibreuse ».

La lésion cirrhotique peut même aller plus loin; chez un cobaye inoculé avec du tubercule aviaire, Hanot et Gilbert [2] ont trouvé un véritable *foie ficelé tuberculeux expérimental*, et F. Widal et F. Bezançon [3] ont obtenu également une cirrhose tuberculeuse expérimentale du foie, de la rate et des reins, avec un bacille humain de virulence atténuée.

En comparant les effets différents exercés sur le foie du cobaye par les inoculations de tubercule humain et de tubercule aviaire, Hanot et Gilbert sont arrivés à des conclusions très intéressantes au point de vue des scléroses tuberculeuses. « Le bacille humain, disent-ils, très virulent pour le cobaye, engendre toujours chez cet animal des lésions hépatiques, et celles-ci ne manifestent que d'une façon inconstante une tendance modérée vers l'évolution scléreuse. Au contraire, le bacille aviaire, peu violent pour le cobaye, n'amène pas, dans la majorité des cas, d'altérations hépatiques, et impose à ces altérations, lors qu'elles se développent, une évolution scléreuse très accentuée.

« La cirrhose hépatique expérimentale peut donc être considérée comme procédant essentiellement d'une virulence insuffisante des bacilles inoculés pour l'espèce expérimentée, ou, si l'on veut, comme procédant d'un état réfractaire relatif de l'espèce expérimentée pour les bacilles inoculés. »

Au point de vue de la pathologie humaine, on peut de même « regarder le développement de la cirrhose tuberculeuse comme la conséquence, soit d'une résistance individuelle anormale vis-à-vis du bacille tuberculeux, soit d'une infection de l'organisme par des bacilles qui, dans l'échelle de virulence très étendue que doit avoir le bacille de Koch, occupent, eu égard à l'homme, une place peu élevée » (Hanot et Gilbert).

(1) Hanot et Gilbert. *Soc. biol.*, 25 octobre 1890.
(2) V. Hanot et A. Gilbert. *Soc. de biol.*, 30 janvier 1892.
(3) F. Widal et F. Bezançon. *Soc. de biol.*, 29 décembre 1894.

Cette interprétation a cependant contre elle les belles expériences d'Auclair [1] sur les poisons du bacille tuberculeux humain. D'après cet auteur, « dans sa forme extensive, la sclérose tuberculeuse est produite par un poison différent de celui qui engendre la caséification, et à la double évolution caséeuse et fibreuse du tubercule correspond une double cause pathogénique ». L'extrait éthéré de bacilles de Koch serait caséifiant, et l'extrait chloroformique serait sclérogène.

L'*anatomie pathologique humaine* permet moins bien que la pathologie expérimentale de saisir à ses débuts le processus histologique. Nous allons voir cependant qu'elle apporte des résultats à peu près concordants, et qui, eux, ne sont passibles d'aucune objection. Aux résultats expérimentaux on peut toujours opposer que rien ne prouve que chez les animaux et chez l'homme, les choses se passent exactement de même, et l'objection a d'autant plus de valeur que, même chez des espèces très voisines, comme la poule et le faisan, le même bacille aviaire provoque dans le foie des réactions histologiques et même macroscopiques très différentes [2].

Or rien n'est plus variable que l'état des foies humains touchés, à des degrés divers, par la tuberculose.

Le cas le plus simple, c'est le foie atteint de tuberculose miliaire aiguë, de granulie. En général, il est un peu gros et mou, d'aspect congestif; mais le tubercule miliaire y est souvent difficile à voir; ce n'est que par un examen attentif, à la loupe, à jour frisant, et surtout sur de larges tranches immergées pendant 24 heures dans l'alcool au tiers, que l'on peut distinguer dans l'intervalle des lobules de minimes ponctuations grisâtres, demi-transparentes. Et cependant, dans des foies de ce genre, les granulations grises sont toujours disséminées en grand nombre, aussi bien dans les espaces porto-biliaires qu'en plein lobule, plus rarement autour des veines sus-hépatiques.

Ce sont là les cas à localisation indifférente, à dissémination irrégulière. Mais souvent il y a une véritable systématisation des nodules, le plus souvent dans l'espace porte, disent Brissaud et Toupet [3], et parfois avec désintégration granuleuse centrale du lobule ; cette dernière forme serait, d'après ces auteurs, particulièrement fréquente dans la granulie infantile.

Si les tubercules ont eu le temps de pousser plus avant leur évolution, on les voit gros comme des grains de mil ou de chènevis, facilement reconnaissables, caséeux et opaques. Leur point de départ ordinaire est dans la capsule de Glisson, et spécialement dans les espaces portes sous-lobulaires.

Dans ces granulations, grises ou caséeuses, on a presque toujours grand'peine à colorer les bacilles spécifiques, probablement à cause d'une action spéciale, et peut-être cadavérique, exercée sur eux par le parenchyme hépatique ambiant (Brissaud et Toupet).

Il est fréquent de constater autour des tubercules une petite zone de dégénérescence graisseuse, si nettement localisée qu'elle leur forme « comme une 4e couche, concentrique aux zones centrale, épithélioïde, et embryonnaire [4] ».

[1] J. Auclair. Les poisons du bacille tuberculeux humain. *Arch. de méd. expér.*, mai 1899, et mars 1900.
[2] Cadiot, Gilbert et Roger. *Soc. biol.*, 18 octobre 1888.
[3] Brissaud et Toupet. *Études expér. et clin. sur la tuberculose*, publiées sous la direction de M. Verneuil, fasc. I.
[4] Hanot et Lauth. Sur le foie gras des tuberculeux. *Études sur la tuberculose*, t. I, p. 480.

C'est là l'ébauche histologique de la stéatose tuberculeuse du foie, dont nous verrons bientôt les formes plus complètes.

La caséification des tubercules va rarement assez loin pour arriver à produire la fonte nécrobiotique, la caverne tuberculeuse; mais quand celle-ci existe dans le foie, son siège est constant, elle est *péribiliaire*; de nombreux cas présentés pendant ces dernières années à la Société anatomique en font foi. Ici le processus n'est plus diffus, il s'agit de lésions très localisées, en petit nombre dans un même foie, sauf quelques cas exceptionnels (Faure Miller, *Soc. anat.*, 1890). On trouve alors de petites excavations arrondies, situées sur le trajet des canaux biliaires, communiquant directement avec eux, et pouvant avoir leur contenu teinté par la bile. Les dimensions de ces cavernes dépassent rarement le volume d'un pois ou d'une cerise; on les a vues cependant grosses comme une mandarine (Pilliet) ou même comme le poing.

Le canal biliaire qui donne insertion à une caverne de ce genre présente souvent dans l'épaisseur même de ses parois un semis de fines granulations, qui peuvent même faire saillie dans sa cavité. C'est donc d'une véritable angiocholite tuberculeuse qu'il s'agit. Les granulations tuberculeuses peuvent s'insérer sur la paroi latérale du canal biliaire, ou l'engainer complètement, alors même que l'épithélium reste encore intact.

Les cavernes péribiliaires ont, du reste, une tendance naturelle à l'enkystement, et peuvent même aboutir à une véritable guérison spontanée par transformation fibreuse; ce sont de vrais kystes tuberculeux biliaires.

Quant aux canaux biliaires tuberculisés, ou communiquant avec des cavernes, ils présentent, en aval des néoplasies tuberculeuses, les lésions d'un catarrhe plus ou moins intense, dues probablement à l'élimination avec la bile des produits tuberculeux (Sabourin) [1], ou peut-être à la coïncidence d'une angiocholite infectieuse ascendante.

La pathogénie des tuberculoses biliaires a suscité récemment des interprétations diverses, sans parler des auteurs qui, comme Kotlar [2], arrivent à nier les tuberculoses biliaires, en font des noyaux caséeux purement hépatiques avec englobement secondaire des conduits biliaires. Deux opinions sont en présence. A. Gilbert et H. Claude croient possible de déterminer, par l'injection de culture tuberculeuse dans le cholédoque, et sans ligature de ce canal, une angiocholite tuberculeuse; celle-ci, chez l'homme, pourrait également être le point de départ de lésions tuberculeuses ou de cavernes des espaces portes. D'après E. Sergent, au contraire, dont les expériences paraissent plus concluantes, l'infection biliaire ascendante à bacilles de Koch serait irréalisable expérimentalement; la tuberculisation des voies biliaires se ferait non pas de dedans en dehors, mais de dehors en dedans, par infection d'origine portale. La tuberculose confluente et *systématisée* des voies biliaires, telle qu'on l'observe dans quelques cas, ne pourrait se produire qu'à la faveur d'une inflammation préalable ou concomitante des voies biliaires, créant un point d'appel pour l'infection tuberculeuse.

Dans les types anatomiques que nous venons de décrire, c'est en somme le tubercule vulgaire que nous avons trouvé, avec sa structure habituelle, sa tendance normale à la caséification, ses cellules géantes, sa couronne de cellules

(1) Ch. Sabourin. Tuberc. des voies biliaires intra-hépat. *Arch. de phys.*, 1885, t. II, p. 52.
(2) Kotlar. *Zeit. f. Heilkunde*, t. XV, p. 121.

embryonnaires. Nous allons le suivre dans un double processus, qui arrive à faire de certains foies tuberculeux de véritables individualités anatomiques et cliniques. C'est qu'en effet la tuberculose hépatique peut être, suivant les cas, *stéatosante* ou *sclérogène*, ou l'une et l'autre à la fois et en proportions variables, par une action directe sur la cellule glandulaire ou sur le stroma conjonctif de l'organe.

De l'action stéatosante de la tuberculose, nous trouverons le type parfait dans le foie gras des phtisiques. Mais d'autres formes partielles de stéatose doivent être signalées ici.

La stéatose hépatique des tuberculeux est une lésion systématique qui évolue autour des espaces porto-biliaires comme centre, tandis que les veines sus-hépatiques se retrouvent dans le parenchyme demeuré sain. C'est ce que Sabourin a décrit sous le nom d'*évolution nodulaire graisseuse des tuberculeux*.

Cette lésion peut parfois se localiser en une série de petits foyers indépendants, c'est l'évolution nodulaire graisseuse partielle. Dans un cas de ce genre que j'ai observé, le foie était augmenté de volume et pesait 1750 grammes; sous la capsule de Glisson aussi bien que sur les coupes se détachaient du fond rouge brun de l'organe une série de nodules arrondis, non énucléables, miliaires ou pisiformes, d'un jaune beurre frais. C'étaient autant de foyers d'évolution graisseuse partielle, ayant chacun pour centre un espace porto-biliaire, dont le tissu conjonctif épaissi commençait à former des travées cirrhotiques. Quelques rares tubercules étaient visibles sur les coupes.

Voilà, dans les cas de ce genre, un premier mode d'association dans le même foie des processus adipogène et scléreux. La cirrhose graisseuse hypertrophique, qui en raison de son importance sera étudiée à part à la fin de ce chapitre, nous présentera la forme la plus parfaite de ce processus en partie double.

Aux formes anatomiques que nous venons de passer en revue, et abstraction faite des gros foies entièrement graisseux et des foies amyloïdes, ne correspondent le plus souvent que des syndromes cliniques bien vagues ([1]). Aucun signe direct ne nous permet de présumer l'existence, dans le foie, de granulations tuberculeuses éparses, de cavernes péribiliaires, de foyers d'évolution nodulaire graisseuse partielle.

Tout ce que laisse constater l'examen clinique du foie le plus attentif, et tel qu'il faut toujours le pratiquer chez les tuberculeux, se réduit à deux ordres de signes. Le foie est souvent un peu augmenté de volume, dépasse de un à deux travers de doigt le rebord costal, et peut être légèrement douloureux à la pression; la rate est, elle aussi, un peu tuméfiée. D'autre part, on trouve, à condition de la chercher, une ébauche d'insuffisance hépatique : des urines rares, rougeâtres, contenant presque toujours plus ou moins d'urobiline, et montrant parfois de la glycosurie alimentaire, de la glaucurie intermittente; un peu de subictère cutané contrastant parfois avec la faible coloration des fèces; de l'œdème des membres inférieurs, des troubles gastro-intestinaux progressifs, des épistaxis, du purpura. Rien de tout cela n'est bien caractéristique, mais l'ensemble de ces signes, apparaissant au cours d'une tuberculose en évolution, permet de présumer que le foie est malade. Quant à la détermination clinique du type lésionnel, elle est le plus souvent impossible.

([1]) Hanot et Gilbert. Sur les formes de la tuberculose hépatique. *Arch. gén. de méd.*, novembre 1889.

III

Il n'en va pas de même dans la forme qu'il nous faut maintenant étudier, *la cirrhose hypertrophique graisseuse des tuberculeux*. Ici, étiologie, symptômes et lésions forment un ensemble caractérisé, une véritable entité morbide. Deux travaux fondamentaux, et presque simultanés, ouvrent la question, et en posent déjà nettement les termes.

Hutinel [1] publie 4 cas d'alcooliques tuberculeux, emportés rapidement par le syndrome de l'ictère grave subaigu, et montrant à l'autopsie des lésions cirrhotiques et graisseuses du foie. Il admet une action pathogénique complexe, alcoolisme pour la cirrhose, tuberculose pour la dégénérescence graisseuse.

Sabourin [2] décrit la même lésion, en précise les diverses variétés histologiques, et considère qu'elle relève avant tout de l'alcoolisme.

Les nombreux travaux publiés depuis sur ce sujet, et dont on trouvera la bibliographie dans la thèse de Bouygues [3], ont tour à tour, nous le verrons, mis en relief le rôle de l'un ou l'autre de ces deux facteurs, sans que la solution de ce problème pathogénique soit encore aujourd'hui complète et définitive.

La clinique nous montre l'évolution successive de deux périodes, plus ou moins distinctes, de la maladie.

Dans la première, ce sont les accidents de l'alcoolisme que l'on observe : on a affaire à des buveurs avérés, atteints de pituites, de vomissements, d'anorexie, de tremblement ; l'abdomen est ballonné, le foie souvent un peu tuméfié, et sensible à la pression ; les urines sont rares, uratiques et urobiliques, et laissent passer le sucre alimentaire. En même temps, il y a de l'amaigrissement, des sueurs nocturnes, de la toux avec quelques crachats nummulaires, parfois des hémoptysies, bref les signes d'une tuberculose pulmonaire qui s'installe à petit bruit. La combinaison de ces deux ordres de symptômes se fait du reste en proportions très variables, si bien que tel malade s'affirmera avant tout un alcoolique et tel autre un tuberculeux.

Cette période initiale, pendant laquelle évolue déjà et progresse la cirrhose encore presque latente, dure de quelques mois à un an ; puis, à l'occasion d'un excès alcoolique, d'un refroidissement, d'une aggravation des accidents pulmonaires, parfois sans cause appréciable, le tableau change, tout un ensemble de symptômes graves apparaît.

Avec une recrudescence des troubles digestifs, de l'anorexie poussée jusqu'au dégoût complet des aliments, coïncide un amaigrissement croissant, et surtout une perte chaque jour plus grande des forces. Non seulement le malade est obligé de garder le lit, mais il tombe dans un état d'asthénie physique et psychique tel que le moindre effort lui devient très pénible. Les traits prennent une expression d'hébétude et de souffrance, le teint est terreux, subictérique au niveau des conjonctives, la langue est rouge et sèche.

(1) Hutinel. Étude sur quelques cas de cirrhose avec stéatose du foie. *France méd.*, 1881.
(2) Sabourin. Sur une variété de cirrhose hypertr. du foie (cirrhose hypertr. graisseuse). *Arch. de physiol.*, 1881, p. 584.
(3) Bouygues. *De la cirrh. du foie chez les tuberculeux alcooliques.* Thèse de Paris, 1883.

Les urines sont rares, et atteignent à peine un litre par 24 heures; elles ne contiennent plus qu'une très faible quantité d'urée, mais l'on y trouve du pigment biliaire, de l'urobiline, de l'indican quand il y a de la diarrhée, parfois de la leucine et de la tyrosine; l'épreuve de la glycosurie alimentaire donne des résultats positifs. On constate souvent enfin une légère albuminurie.

Les matières fécales sont pâteuses ou diarrhéiques, souvent décolorées.

Les membres inférieurs s'œdématient, présentent des taches de purpura ; la moindre pression des téguments provoque souvent des sugillations sanguines, en même temps que d'autres hémorragies peuvent se produire, épistaxis répétées et parfois presque incoercibles, hématémèses ou melænas pouvant par leur abondance être une cause immédiate de mort.

Si l'on ajoute à ce syndrome de toxémie grave un état fébrile subcontinu, peu régulier, pouvant le soir faire monter la température aux environs de 39 degrés, et une recrudescence des accidents pulmonaires avec aggravation rapide des lésions, on comprendra avec quelle rapidité déclinent les malades. La réaction fébrile est-elle intense, ils tombent dans un véritable état typhique, avec des fuliginosités labiales, des rêvasseries et de l'agitation nocturne, plus tard du subdelirium ou même du délire d'action et de parole, auquel succède le coma final. Dans d'autres cas, l'amaigrissement est tel, l'altération des traits si rapide, que si la fièvre et les symptômes cérébraux font défaut, on peut croire à une carcinose viscérale aiguë.

Il n'est pas jusqu'aux progrès de la tuberculisation pulmonaire qui ne puissent faire méconnaître la lésion hépatique; quand il y a de la toux, de la dyspnée, de la cyanose de la face, du refroidissement bleuâtre des extrémités, on peut croire à une poussée de tuberculose asphyxique, ou à une dilatation cardiaque aiguë. Il est vrai que les signes de cette dernière lésion font défaut, et que l'on constate seulement de la faiblesse, de l'assourdissement des bruits cardiaques, une tension artérielle diminuée, un pouls mou et dépressible.

On comprend quelle est, pour échapper à toutes ces causes d'incertitude ou d'erreur, l'importance des signes fournis par l'examen de l'abdomen et du foie. Encore ces signes ne sont-ils pas toujours bien décisifs.

L'abdomen est distendu, surtout par du météorisme; l'ascite, habituelle pendant les dernières semaines, est assez peu abondante pour ne presque jamais nécessiter la ponction, et les veines sous-cutanées ne sont que peu ou point dilatées.

L'examen de la région hépatique révèle deux signes importants : le foie est gros, uniformément hypertrophié, et s'étend du niveau mamelonnaire jusqu'à 4 ou 5 travers de doigt au-dessous du rebord costal; il est lisse, et semble un peu plus ferme qu'à l'état normal; enfin, il est le siège d'une sensibilité douloureuse et pesante, spontanée, et provoquée surtout par les mouvements, par la pression de la main ou même des couvertures. Quant à la rate, elle est le plus souvent augmentée de volume et peut donner une matité verticale de 8 à 10 centimètres.

Ainsi évolue cette maladie complexe, avec ses séries associées et superposées de symptômes, relevant les uns de l'intoxication alcoolique préalable, d'autres d'une tuberculose pulmonaire ou diffuse, le plus grand nombre enfin d'une insuffisance hépatique subaiguë coïncidant avec une hypertrophie douloureuse du foie. Le tout, une fois la phase initiale terminée, se déroule assez

rapidement pour que la maladie constituée ne dépasse guère une durée de cinq à six semaines.

Notons dès maintenant un fait capital, au point de vue de la discussion pathogénique : c'est que tout symptôme d'origine alcoolique peut manquer, parce que l'alcoolisme préalable du sujet, s'il est la règle, n'est pas cependant une condition *sine qua non*. De cela, les faits de Laure et Honorat, quatre faits récents observés par Hutinel [1], chez les enfants de 6 ans, 7 ans et demi, 11 ans, et 12 ans, nous donnent la preuve. Chez ces sujets, absolument indemnes de tout alcoolisme, on vit se développer une hypertrophie ferme et lisse du foie et de la rate, sans ictère, mais avec urobilinurie, hypoazoturie, glycosurie alimentaire, cyanose et bouffissure de la face, émaciation des membres coïncidant avec la distension ascitique de l'abdomen. En même temps on constatait une infiltration tuberculeuse des sommets, et de la dilatation cardiaque. A l'autopsie, gros foies gras, semés de nodules tuberculeux et scléreux, avec sclérose des espaces portes et stéatose périportale. Comparée à ce qu'elle est chez les adultes, cette *hépatite tuberculeuse graisseuse hypertrophique* (Hanot et Gilbert) semble avoir chez les enfants des symptômes généraux moins graves, avec une prédominance, au contraire, des symptômes locaux; aussi son évolution est plus lente, et peut durer jusqu'à six mois et même plus.

Mais des cas de ce genre sont exceptionnels; la cirrhose hypertrophique graisseuse est surtout une maladie de l'adulte, survenant de préférence chez les sujets âgés de 30 à 50 ans (Lancereaux).

L'anatomie pathologique permet le plus souvent de reconnaître, même à l'œil nu, la cirrhose hypertrophique graisseuse. On peut définir en quelques mots l'aspect que présentent les foies de ce type, en disant qu'ils sont hypertrophiés, presque lisses, graisseux, et de coloration jaune d'ocre.

L'hypertrophie est la règle (il est commun de voir le poids de ces foies atteindre 2000 grammes et parfois presque le double); elle est régulière et porte également sur les deux lobes; dans d'autres cas, le volume de la glande peut être resté presque normal, mais l'atrophie est exceptionnelle. Les bords sont en général épaissis.

Autour de ce gros foie lisse peut exister de la périhépatite, sèche ou plus rarement tuberculeuse, avec adhérences à la face inférieure du diaphragme.

Sous le couteau, le parenchyme est à la fois ferme et gras, la surface de section est plane, d'une coloration jaune d'ocre ou parfois verdâtre et l'examen à l'œil nu peut déjà permettre de distinguer, au niveau des espaces porto-biliaires, de petites zones conjonctives d'un gris rosé. Le poids spécifique de l'organe n'est jamais assez diminué pour qu'un fragment jeté dans l'eau surnage, comme c'est souvent le cas dans la stéatose simple totale.

Les coupes histologiques doivent, avant coloration, être dégraissées par l'éther, et être assez étendues pour comprendre une série de lobules hépatiques. Elles montrent des lésions conjonctives et cellulaires dont voici le type le plus fréquent.

Les espaces portes sont le siège d'un processus inflammatoire subaigu; autour des vaisseaux sanguins et biliaires le tissu conjonctif est épaissi, forme des îlots plus ou moins étendus, dont les prolongements divergents segmentent

(1) Hutinel. Sur une forme clinique d'hépatite tuberculeuse chez les enfants. *Bull. méd.*, 1889, p. 1595, et 1890, p. 33.

les lobules voisins: les îlots de sclérose porto-biliaire se différencient des autres types de cirrhose par les trois principaux caractères suivants :

A. Le tissu conjonctif n'arrive pas à la phase scléreuse et fibroïde; il est jeune, assez peu riche en fibres élastiques, et semé d'un grand nombre de cellules rondes qui se colorent vivement par le carmin.

B. En des points plus ou moins nombreux, en plein tissu conjonctif ou dans les parties ajacentes du lobule, se voient des follicules tuberculeux, isolés ou conglomérés, avec leur cellule géante au centre et leur double couronne de cellules épithélioïdes et embryonnaires.

C. Les bords de l'îlot conjonctif, et des tractus divergents qui en émanent, ne se limitent pas par une ligne nette et régulière ; ils sont au contraire mal dessinés, et se prolongent par une série de fines dentelures pénicillées qui dissocient les cellules hépatiques adjacentes, pénètrent entre elles jusque dans le lobule et désagrègent les trabécules radiées, de façon à pouvoir constituer une véritable cirrhose monocellulaire.

A cette *cirrhose porto-biliaire*, insulaire et diffuse en même temps, s'ajoute un état spécial des cellules hépatiques. Celles-ci ont subi la transformation adipeuse et sont distendues par une ou plusieurs grosses granulations graisseuses; le protoplasma et le noyau sont refoulés à la périphérie, mais sont conservés et ont gardé leur affinité pour les matières colorantes. Cette stéatose cellulaire peut être généralisée; dans les cas moins avancés on la trouve surtout dans la zone moyenne du lobule, à égale distance des veines portes et sus-hépatiques (Bouygues).

Quand, en même temps qu'elles sont remplies de graisse, les cellules hépatiques sont dissociées par de nombreuses cellules rondes, la coupe présente assez bien l'image du tissu fibro-adipeux sous-cutané enflammé.

Tel est le type classique de la cirrhose hypertrophique graisseuse des tuberculeux. Mais il est loin d'être constant.

Le parenchyme hépatique peut être franchement résistant sous le couteau, et montrer sur les coupes une surface encore lisse, mais où se dessinent de véritables anneaux fibreux complets ou incomplets ([1]).

Histologiquement, ce n'est plus ici la cirrhose porte qui domine, elle n'existe qu'à titre contingent et en proportion variable; c'est au contraire la *cirrhose sus-hépatique*, avec phlébite souvent oblitérante des veines centrales et des capillaires radiés adjacents. Suivant que toutes les veines centrales sont prises, ou seulement quelques-unes d'entre elles et les veines sublobulaires, la cirrhose est monolobulaire ou multilobulaire; mais toujours elle reste systématique et tend à former des anneaux.

Dans le tissu scléreux des espaces portes serpentent des pseudo-canalicules biliaires, sans que leur développement soit jamais extrême et arrive jusqu'à l'angiome biliaire.

Les lésions des cellules hépatiques sont les mêmes que dans la forme précédente, constituées par un mélange de dégénérescence granulo-graisseuse et de transformation vésiculo-adipeuse.

Ce second type n'épuise pas la série des modalités anatomiques possibles, et,

([1]) Sabourin. Contribution à l'étude anatomo-pathologique des cirrhoses graisseuses. *Revue de méd.*, 1884, p. 115.

en dehors de la cirrhose hypertrophique graisseuse, Hanot et son élève Lauth [1] ont décrit des cirrhoses tuberculeuses du foie. Déjà observées par Lebert, par Brieger (1879), par Frœnkel (1882), par Brissaud et Toupet (1887), ces cirrhoses peuvent revêtir des aspects très variables, dont le cas suivant, dû à Hanot [2], donne un exemple remarquable. Un jeune homme de 22 ans, nullement alcoolique, meurt tuberculeux avec de l'ascite. A l'autopsie, péritoine sain, mais grosse rate, et foie de 1520 grammes « lobulé, sillonné, et creusé de bandes fibreuses, qui en font un type de foie ficelé ». C'était un véritable foie ficelé tuberculeux, mais sans gommes tuberculeuses au niveau des dépressions fibroïdes. Histologiquement, cirrhose porto-biliaire avec nombreux canalicules biliaires, vaisseaux lacunaires gorgés de sang, peu de cellules rondes ; les bandes fibreuses n'empiètent pas sur le lobule, mais de leurs bords se détachent souvent de fines colonnettes qui commencent à dessiner des anneaux cirrhotiques; veines centrales normales; stéatose périportale, avec fins rayonnements conjonctifs intercellulaires ; nombreuses granulations tuberculeuses éparses dans le parenchyme, et entourées de couronnes de vésicules graisseuses.

Ce fait si curieux trouve sa confirmation expérimentale dans l'expérience citée plus haut de Hanot et Gilbert, arrivant par injection péritonéale à produire chez le cobaye un véritable foie ficelé tuberculeux.

Il existe donc une ou plutôt *des cirrhoses tuberculeuses du foie*, distinctes de la cirrhose hypertrophique graisseuse, et plus justement comparables soit à l'hépatite syphilitique (surtout dans les cas de foie ficelé), soit à la cirrhose alcoolique vulgaire, dont elles peuvent reproduire assez bien l'aspect objectif.

De ces cirrhoses tuberculeuses, la description histologique est encore à faire. Ce que l'on peut en dire dès maintenant, c'est que leur centre d'évolution est surtout porto-biliaire; que dans ces plaques de cirrhose existent souvent des lésions manifestes des vaisseaux, endophlébite porte, capillaires sinueux, gorgés de sang, formant comme un réseau lacunaire. Quant aux tubercules qui devraient, croit-on, former comme la signature anatomique de l'infection causale, leur nombre n'est nullement en rapport avec le degré de la cirrhose; bien plus, dans de larges plaques de cirrhose ils peuvent faire défaut, ou ne se montrer qu'à l'état de vestiges, nodules embryonnaires à demi étouffés, cellule géante persistante (Hanot). Mais ces reliquats eux-mêmes de la néoplasie tuberculeuse, quelques granulations souvent éparses dans le parenchyme, la stéatose si spéciale enfin, donnent à la lésion sa physionomie individuelle, permettent de dire que le bacille a passé par là, quand bien même sa présence n'y serait plus démontrable.

Pour le moment, ces cirrhoses tuberculeuses du foie n'ont souvent guère d'histoire clinique ; on peut cependant les soupçonner quand les deux conditions suivantes sont réunies: signes de petite insuffisance hépatique, et existence d'une ascite qui ne trouve son explication ni dans un œdème cachectique, ni dans une lésion rénale, ni dans une péritonite tuberculeuse avérée. Même dans ce dernier cas, il semble vraisemblable que la cirrhose hépatique peut jouer son rôle, et qu'au lieu de péritonite tuberculeuse à forme ascitique, on devrait dire péritonite, et cirrhose tuberculeuse avec ascite (Lauth). L'examen clinique

(1) LAUTH. *Essai sur la cirrhose tuberculeuse.* Thèse de Paris, 1888.
(2) HANOT. Sur la cirrh. tuberculeuse hépatique. *Congrès de la tuberculose*, 1888, p. 211.

et histologique du foie est donc, en pareil cas, de rigueur; seul il peut expliquer certaines ascites alors que le péritoine reste indemne de toute lésion tuberculeuse.

Même en faisant abstraction de cette notion nouvelle et importante, la cirrhose tuberculeuse du foie n'en mériterait pas moins grand intérêt au point de vue de la pathologie générale; elle nous offre un très bel exemple de ces scléroses viscérales infectieuses dont chaque jour nous apprenons mieux la fréquence; elle nous fait saisir une analogie de plus entre les deux grandes infections chroniques, syphilis et tuberculose.

Il nous reste à signaler dans le foie des tuberculeux l'existence possible d'une dernière lésion, qui peut s'y montrer isolée, ou associée à la cirrhose et en particulier à la cirrhose sus-hépatique, c'est l'*hépatite nodulaire*. Les foies de ce genre sont de volume normal, ou un peu atrophiés; leur parenchyme n'est pas induré, mais offre sur les coupes un aspect comme marbré, dû à un semis de granulations blanchâtres, miliaires ou pisiformes, arrondies, et qui se détachent sur un fond rouge ou jaunâtre. Au microscope, ces granulations ont la structure bien décrite par Kelsch et Kiener dans le foie paludéen, puis par Sabourin : hypertrophie trabéculaire évoluant autour d'un centre porto-biliaire, imbrication régulière et expansion centrifuge de ces trabécules doublées et même triplées de volume; atrophie par compression des trabécules périphériques avec tendance à la formation d'une véritable capsule fibreuse, dont le contour passe par les veines sus-hépatiques voisines et les réunit entre elles par une sorte de sillon.

La signification pathologique de ce processus si spécial reste douteuse; mais qu'il s'agisse, comme le veut Sabourin, d'un phénomène de rétention biliaire, ou plutôt, suivant l'hypothèse que nous croyons très plausible de Dallemagne[1], d'une réaction inflammatoire de l'épithélium trabéculaire devant un agent irritant apporté par les canaux biliaires, la lésion n'en constitue pas moins une véritable forme de la tuberculose hépatique caractérisée cliniquement, d'après Hanot et Gilbert, par une marche subaiguë, de l'ascite avec dilatation des veines sous-cutanées abdominales, de la splénomégalie, peu ou pas d'ictère, et souvent pas d'urobilinurie quand l'ictère fait défaut (2 cas).

Si l'on veut maintenant grouper dans une vue d'ensemble les diverses formes anatomiques et cliniques que nous venons d'étudier, on peut adopter le tableau synthétique suivant proposé par Hanot et Gilbert :

Formes de la tuberculose hépatique.

A. *Forme latente.*	
B. *Forme aiguë.* . . .	Hépatite tuberculeuse graisseuse hypertrophique (cirrhose hypertrophique graisseuse).
C. *Formes subaiguës* .	1° Hépatite tuberculeuse graisseuse, atrophique ou sans hypertrophie; 2° Hépatite tuberculeuse parenchymateuse nodulaire.
D. *Formes chroniques.*	1° Cirrhose tuberculeuse; 2° Dégénérescence graisseuse.

Il faut cependant apporter à cette classification un correctif; c'est qu'elle ne doit être prise *qu'au sens clinique des mots*, et que telle forme, qui paraît aiguë

[1] J. DALLEMAGNE. *Du foie des tuberculeux.* Thèse d'agrégation de Bruxelles, 1891, p. 127.

ou subaiguë de par les symptômes qu'elle provoque, relève en réalité d'un processus histologique déjà ancien.

Reste à se demander quelle est la fréquence totale ou relative de ces formes si diverses de la tuberculose hépatique.

Les anciens auteurs, Louis, Lebert, Cruveilhier, considéraient comme très rares les tubercules du foie, de même Frerichs, Murchison, Rokitansky.

Avec les progrès de l'analyse histologique, les résultats sont devenus inverses; chez les phtisiques on trouverait des tubercules dans le foie dans 8 cas sur 10, d'après Thaon; dans tous les cas même, d'après Brissaud et Toupet.

Chez l'enfant, le tubercule hépatique est la règle, quelle que soit la localisation initiale de l'infection. Chez le vieillard, il est relativement beaucoup plus rare, même au cours de la phtisie chronique.

Il est surtout fréquent au cours des tuberculoses abdominales, des poussées granuliques; beaucoup plus rare au cours des tuberculoses lentes, fibreuses, ou purement locales.

Quant à la proportion numérique relative des diverses formes de la tuberculose hépatique, des documents histologiques complets, et portant sur un nombre considérable de cas, permettraient seuls d'en décider.

IV

La pathogénie des lésions tuberculeuses du foie, au point de vue non pas de la porte d'entrée de l'infection, mais bien du type réactionnel des lésions, présente encore les plus grandes incertitudes. Deux questions principales méritent examen.

A. La tuberculose est-elle le seul facteur qui intervienne, ou d'autres causes, l'alcoolisme notamment, sont-elles en jeu?

C'est surtout pour les cirrhoses tuberculeuses que l'objection de l'alcoolisme a été faite, et cela dès les premiers travaux suscités par la cirrhose hypertrophique graisseuse. Alors qu'Hutinel admettait la superposition des deux causes, l'alcoolisme expliquant surtout les lésions scléreuses, et la tuberculose l'état graisseux du foie, Sabourin concluait nettement à la pathogénie alcoolique, et dès lors les observateurs se sont partagés entre les deux opinions, si bien qu'en 1884 Gilson et Bellangé plaidaient avec le même exclusivisme l'un la cause de l'alcoolisme, le second celle de la tuberculose.

Depuis, les travaux plus récents, en particulier ceux de Hanot et de ses élèves, font chaque jour plus incliner la balance du côté de la tuberculose. Les observations se sont multipliées où vraiment l'on ne pouvait admettre sans parti pris l'action pathogénique d'un alcoolisme nul ou très douteux; des enfants eux-mêmes, sans trace d'alcoolisme, ont offert les types les plus purs de la cirrhose tuberculeuse. Enfin, l'expérimentation a pu reproduire avec le bacille de Koch et avec le bacille seul, ces mêmes lésions cirrhotiques. La cause semble aujourd'hui jugée; les cirrhoses tuberculeuses du foie ne sont pas plus niables que les scléroses pulmonaires de même origine.

Ce n'est pas à dire cependant que dans les très nombreux cas, hospitaliers surtout, où l'alcoolisme précède la tuberculose, celui-ci ne doive revendiquer sa part d'action. Il n'est que légitime d'admettre que le foie d'un alcoolisé se trouve dans des conditions plus particulièrement favorables pour la greffe infectieuse, en état de réceptivité morbide, ou même déjà de maladie latente.

C'est probablement de l'éthylisme que relèvent ces phlébites sus-hépatiques signalées dans quelques cas, car c'est là une systématisation étrangère le plus souvent à la tuberculose du foie.

Peut-on admettre qu'à côté de la bacillose hépatique d'autres infections associées jouent un rôle, les infections biliaires, par exemple? Les recherches de Hanot et Létienne(1) ne sont pas favorables à cette hypothèse. Chez 21 tuberculeux ces auteurs ont pratiqué l'analyse complète de la bile cystique, et dans 14 de ces cas l'examen bactériologique a été fait. Les micro-organismes les plus fréquents ont été le colibacille, un diplocoque encapsulé, les staphylocoques doré et blanc, un staphylocoque de dimensions plus fortes que celles des espèces pathogènes, un staphylocoque gros et odorant, un saprophyte géniculé, et, dans un seul cas, le bacille de Koch.

Les lésions histologiques observées ont été la cirrhose au début, la cirrhose portale, la cirrhose biveineuse, l'hépatite graisseuse nodulaire et diffuse. Mais il n'y avait aucun rapport appréciable entre ces deux termes, lésion hépatique et infection biliaire; seulement, dans les foies correspondant aux biles qui avaient donné lieu à des cultures, on constatait la présence de nodules embryonnaires, qui faisaient toujours défaut quand le foie examiné correspondait à une bile restée stérile.

Pas plus qu'aux infections biliaires on ne peut faire jouer un bien grand rôle aux ulcérations intestinales; Weigert(2) en a montré la contingence; Dobroklonski a fait voir que les bacilles aussi bien que leurs spores peuvent traverser facilement la couche épithéliale restée normale de l'intestin.

Nous sommes donc toujours ramenés à la tuberculose comme cause fondamentale; l'alcoolisme, les infections biliaires, les toxines intestinales ne jouant que le rôle de causes secondes et fortuites.

B. Quant au mode pathogénique suivant lequel agit le bacille de Koch pour produire les divers types de lésions que nous avons étudiés, on peut aujourd'hui s'en faire une idée assez précise. A la greffe directe du bacille appartiennent les édifications tuberculeuses folliculaires, conglomérées, caséeuses, les cavernes péribiliaires. Des poisons du bacille relèvent les lésions stéatosantes ou scléreuses. Enfin, les évolutions d'hépatite nodulaire correspondent à des ébauches d'hypertrophie compensatrice, à des réactions de défense que la toxi-infection progressive ne tarde pas à rendre insuffisantes. Toutes les modalités évolutives du processus tuberculeux peuvent ainsi trouver dans la glande hépatique leur expression anatomo-pathologique et clinique.

CHAPITRE XXIII

LES STÉATOSES HÉPATIQUES

La graisse, sous forme de fines granulations, fait partie intégrante et normale de la cellule hépatique, et l'on peut dire qu'il existe une *stéatose physiolo-*

(1) Hanot et L. Létienne. Note sur la bile cystique dans la tuberculose. *Congrès de la tuberculose*, 1891.
(2) Weigert. *Virch. Arch.*, 1882, t. LXXXVIII, p. 307.

gique du foie. Mais cette stéatose n'est toujours que très restreinte, et varie suivant diverses circonstances physiologiques.

C'est pendant la période digestive, *post prandium*, que l'on trouve les cellules hépatiques riches en fines granulations graisseuses, et cela surtout à la périphérie des lobules; pas de doute qu'il ne s'agisse, en pareil cas, d'un apport alimentaire direct, et Frerichs a montré que si l'on nourrit un chien exclusivement de matières grasses, d'huile de morue par exemple, on lui trouve au bout d'une dizaine de jours une stéatose complète du foie, par surcharge graisseuse des cellules. De même chez le poulet en incubation, au moment de la résorption du vitellus (Weber).

Mais on peut également trouver de la graisse dans les cellules du foie même chez les animaux nourris de viande dégraissée (Frerichs), si bien que la cellule hépatique peut certainement *faire de la graisse aux dépens de la matière azotée.*

Mais la molécule de graisse, formée de C, H, et O, ne contient ni Az ni S; dans la transformation de l'albumine en graisse, ces deux derniers éléments sont éliminés par l'urine, et l'augmentation du soufre et de l'azote urinaires en est la conséquence.

Si l'on veut préciser davantage le mécanisme d'apport et le processus d'évolution des graisses dans le foie, on se heurte à bien des incertitudes. La principale voie d'absorption des graisses, les chylifères, ne passe pas directement par le foie, n'y aboutit que par la voie étroite et détournée de l'artère hépatique. Reste la veine porte, où le sang est particulièrement riche en matières grasses et surtout en savons alcalins; mais nous ignorons comment dans le protoplasme hépatique se reconstitue la graisse, quelle est l'équation chimique du processus.

Non seulement le foie peut faire de la graisse, mais il est aussi un organe d'excrétion pour les matières grasses. Dès 1857, Virchow avait montré que chez les animaux nourris à la graisse une quantité notable de cette substance était éliminée par la bile, et que la vésicule était pour les graisses non seulement un réservoir mais aussi un lieu de résorption. Cette conclusion, il vient de la confirmer par de nouvelles expériences, en réponse aux résultats contradictoires obtenus, quant à la résorption dans la vésicule, par S. Rosenberg (¹).

Ainsi le foie reçoit de la graisse, sous forme surtout de savons alcalins, il peut en reconstituer une partie sous forme figurée à la périphérie de ses lobules, il en excrète une large part avec la sécrétion biliaire, il peut en résorber par la muqueuse de sa vésicule.

Il y a donc une véritable *circulation des graisses* dans le foie, et rien de surprenant à ce que ce délicat mécanisme biochimique puisse être souvent troublé.

On peut rattacher au groupe des stéatoses physiologiques, mais bien près déjà de l'état morbide, la stéatose péri-sus-hépatique que de Sinéty a observée à la fin de la grossesse ou pendant l'allaitement chez la femme et les femelles des animaux.

Mais ces stéatoses physiologiques sont toujours discrètes, peu prononcées, transitoires; elles sont aux stéatoses morbides ce que les leucocytoses sont à la leucocytémie.

En pathologie hépatique, il en va tout autrement, et la stéatose constitue un *élément anatomique* majeur, très variable dans ses modalités, sa répartition

(¹) S. Rosenberg. *Virchow's Archiv*, t. CXXIII, p. 17. — Virchow. *Ibid.*, p. 187.

topographique, ses origines, et pouvant survenir au cours ou à la fin d'une foule de processus morbides des plus divers.

Passer en revue ces processus, montrer le rôle que joue dans chacun d'eux la stéatose cellulaire, serait une trop large incursion dans l'ensemble de la pathologie hépatique ; nous ne voulons ici qu'aborder les côtés les plus généraux, les plus compréhensifs d'une question encore assez mal connue. Bien des détails trouveront leur place dans d'autres chapitres.

Pour mettre un peu d'ordre dans ce groupe si divers des stéatoses du foie, ce n'est pas à la clinique des symptômes qu'il faut s'adresser, elle est souvent bien fruste ; c'est *à l'étiologie*, *à la pathogénie*. Des travaux récents nous permettent de les entrevoir dans leur ensemble.

I

Pour commencer par les cas les plus simples, nous voyons la stéatose hépatique figurer parmi les déterminations viscérales les plus constantes d'un certain nombre d'*intoxications aiguës ou chroniques*. Le phosphore est le type de ces poisons stéatosants ; du même ordre, mais moins énergique, est l'action des préparations arsenicales et antimoniées, de l'iodoforme, du chloroforme, de l'oxyde de carbone.

L'étude expérimentale de l'intoxication phosphorée chez le lapin ou le cobaye a permis à Cornil et Brault [1] de suivre tous les progrès de la lésion.

Dès les premières 24 heures, on voit aux confins des espaces porto-biliaires les cellules hépatiques se tuméfier ; leur protoplasma se remplit de granulations graisseuses, fines d'abord, puis réunies en gouttelettes de plus en plus grosses, réfringentes, solubles dans l'alcool et l'éther, colorées en noir opaque par l'acide osmique, en rouge vif par la teinture d'orcanette. Les noyaux deviennent vésiculeux. Toujours c'est à la périphérie du lobule que la lésion prédomine, et quand elle est à son maximum, vers le 4e jour, la destruction cellulaire est complète : le protoplasma est entièrement devenu granulo-graisseux, les noyaux ne fixent plus les agents colorants.

En pathologie humaine, c'est généralement vers le 5e ou 6e jour de l'empoisonnement phosphoré que la mort survient, et le foie reproduit souvent alors le type parfait du foie de l'ictère grave : il est diminué de volume, comme flétri sous une capsule devenue trop large ; sa consistance est diminuée, et, à la coupe, le parenchyme est jaune rhubarbe et presque exsangue. La désintégration granulo-graisseuse du parenchyme est complète.

Cette nécrobiose cellulaire sans lésion inflammatoire n'est en aucun cas plus marquée que dans l'intoxication phosphorée, et relève probablement d'une double cause : avant tout, action directe et destructive sur le protoplasme de la cellule, accessoirement, d'après A. Frankel, soustraction d'une partie de l'oxygène du sang, diminution de l'apport respiratoire aux cellules, et destruction exagérée de l'albumine.

D'après les recherches récentes de Heffter [2], ce serait, dans l'empoisonnement phosphoré, encore plus aux dépens de la lécithine que des matières albu-

(1) Cornil et Brault. *Journal de l'anatomie et de la physiologie de Robin*, janvier 1882.
(2) A. Heffter. *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, Bd XXVIII, Heft 1 et 2.

minoïdes que se formerait la graisse. De sa proportion normale moyenne de 2,18 pour 100 de tissu frais, ce principe pourrait tomber à un taux moitié moindre, et cela d'autant plus que la stéatose est plus avancée.

Bien plus souvent que le phosphore, l'alcool est un des grands facteurs de stéatose hépatique. Toutes les statistiques concordent sur ce point : Frerichs, Murchison montrent que la dégénérescence graisseuse du foie est la règle chez les sujets morts de delirium tremens; Lancereaux la constate 70 fois sur 90 autopsies d'alcooliques avérés. Expérimentalement, Strassmann (1) constate sur des chiens soumis à un alcoolisme chronique que le foie gras est, avec le catarrhe chronique de l'estomac, la lésion la plus constante. Sabourin arrive au même résultat chez le cobaye, mais figure et décrit une localisation spéciale, péri-sus-hépatique, de la stéatose, alors que, le plus souvent, c'est la systématisation porto-biliaire que l'on observe dans les stéatoses toxiques.

Parmi les intoxications chroniques, le morphinisme a un rôle particulièrement nocif, et la lésion hépatique est une des plus graves qu'il provoque (Ball).

Quant aux auto-intoxications d'origine non microbienne, leur rôle adipogène direct pour le foie n'est pas démontré. Dans la goutte, l'élément congestif domine; et, chez les brightiques, les lésions décrites récemment par Gaume (2) (gros foie pâle, lavé, noyaux hypertrophiés, protoplasma atteint de dégénérescence hyaline et parfois creusé de vacuoles), paraissent d'un tout autre ordre.

II

Au cours des *maladies infectieuses*, aiguës ou chroniques, rien de plus commun que la dégénérescence graisseuse du foie.

On sait combien elle est habituelle au cours des infections puerpérales, surtout à forme pyohémique : foies gros, ramollis, décolorés et jaunâtres (F. Widal), dégénérescence graisseuse des cellules de la périphérie du lobule. A la suite des longues suppurations, des septicémies prolongées, des ostéomyélites, des érysipèles graves, la lésion devient évidente à l'œil nu; on trouve le gros foie gras, mou, exsangue, de poids spécifique faible, et faisant tache huileuse sur le papier.

Dans la variole grave, l'état graisseux du foie se constate communément (19 fois sur 25 autopsies, Barthélemy), et en particulier dans la variole hémorragique. On est surpris, après une maladie de six à sept jours de durée seulement, de trouver déjà toutes les cellules hépatiques farcies de granulations et gouttelettes graisseuses, si bien que parmi les infections aiguës nulle ne semble stéatoser le foie aussi vite et aussi profondément.

Même fréquence de la stéatose hépatique dans la scarlatine, d'après Roger et Garnier (3), périlobulaire, ou périportale, ou totale, ou sous-capsulaire. Chimiquement, le taux de la graisse est toujours augmenté, parfois doublé et même triplé, en même temps que s'accroît la quantité de l'albumine hépatique, probablement par le fait de la réaction leucocytaire.

Cette dégénérescence graisseuse du foie dans les infections, ce n'est souvent

(1) F. Strassmann. *Viertj. f. gerichtl. Med.*, octobre 1888.
(2) L. Gaume. *Contribution à l'étude du foie brightique.* Thèse de Paris, 1880.
(3) Roger et Garnier. Des modifications anatomiques et chimiques du foie dans la scarlatine. *Revue de méd.*, 1900, p. 262.

qu'au microscope que l'on peut la constater. Au lieu du gros foie gras, jaune et huileux, on trouve des foies mous, volumineux, friables, gorgés de sang, d'un gris uniformément blanchâtre, ou marbrés de zones claires. Leur examen histologique, indépendamment des lésions vasculaires et diapédétiques sur lesquelles nous reviendrons, donne des résultats assez variables.

Le foie typhique, d'après A. Sirèdey, Legry (1), est peu augmenté de volume, la coloration en est pâle et grisâtre. Au microscope, dégénérescence granulo-graisseuse des cellules, souvent légère ou moins avancée qu'on ne le croirait à l'œil nu, systématisée le plus souvent à la périphérie du lobule, parfois au contraire péri-sus-hépatique, ou à la fois périphérique et centrale.

Quand il existait déjà chez le sujet une tare hépatique antérieure, les lésions sont plus intenses : dégénérescence granulo-graisseuse avec multiplication des noyaux, disparition de l'ordination trabéculaire, destruction presque complète des cellules, comme dans un cas de Sabourin terminé par le syndrome de l'ictère grave.

D'autres lésions cellulaires, étrangères à la fièvre typhoïde, sont au contraire très fréquemment observées dans d'autres maladies infectieuses aiguës, dont le choléra et la septicémie puerpérale peuvent servir de types.

Le foie cholérique, d'après Hanot et Gilbert (2), montre par places, sur les coupes colorées au picro-carmin, de petits îlots incolores, arrondis ou ovalaires, et situés dans les lobules mêmes. Ces îlots sont constitués par des cellules hépatiques en état de *tuméfaction transparente* ; les contours cellulaires sont nets, le noyau hypertrophié ou multiple tranche vivement sur la translucidité presque cristalline du protoplasma. La compression des capillaires radiés par ces grosses cellules transparentes fait disparaître la disposition trabéculaire. Cette lésion serait, d'après Hanot et Gilbert, spéciale au foie cholérique, et toute différente de la nécrose de coagulation étudiée par Litten dans le rein des cholériques.

Dans la septicémie puerpérale, F. Widal, Pilliet, ont décrit dans le foie des nodules dégénératifs et périvasculaires, à cellules pâles, tuméfiées, ne contenant plus ni noyau colorable ni protoplasma différencié, tandis qu'autour de ces îlots se fait un travail de réaction inflammatoire, avec cellules hépatiques à noyau hypertrophié, et accumulation de cellules embryonnaires.

Dans les pneumonies bilieuses à ictère terminal, Pilliet (3) a décrit une série de modes de dégénérescence hépatique, évoluant en foyers circonscrits comme de véritables infarctus septiques ; suivant l'intensité de l'action exercée sur elles, les cellules subissent la nécrobiose simple, ou la transformation granulo-graisseuse, surtout au voisinage des espaces portes.

Le même auteur (4), dans une série de travaux très intéressants, nous a fait connaître dans l'éclampsie puerpérale des lésions du foie si caractéristiques et si constantes qu'elles permettent presque un diagnostic étiologique à l'amphithéâtre.

Le foie des éclamptiques, qu'il y ait eu ou non de l'ictère, est en général un

(1) T. Legry. *Contribution à l'étude du foie dans la fièvre typhoïde.* Thèse de Paris, 1890.
(2) V. Hanot et A. Gilbert. Altérations histol. du foie dans le choléra à la période algide. *Arch. de physiol.*, 1885, t. I, p. 301.
(3) A. Pilliet. *Bulletins de la Soc. anat.*, 1890, p. 79.
(4) A. Pilliet. Lésions hépatiques de l'éclampsie puerpérale. *Nouvelles archives d'obstétrique et de gynécologie*, 1888, p. 506. et *Bull. de la Soc. anat.*, 1890 et 1891, *passim.*

peu augmenté de volume ; la teinte en est d'un jaune tantôt pâle, tantôt couleur gomme-gutte dans les cas à ictère; il est, en outre, criblé de petites ecchymoses punctiformes, disséminées ou réunies en grappes sous la capsule. Étudiées d'abord par Virchow, par Jürgens (1886), ces hémorragies nodulaires occupent la zone périphérique des lobules; elles peuvent, exceptionnellement, prendre de grandes proportions, et, dans un cas de Bouffe de Saint-Blaise [1], un énorme épanchement sanguin avait décollé la capsule dans presque toute l'étendue de la face supérieure du lobe droit, l'avait même rompue en un point d'où une grande hémorragie intra-péritonéale rapidement mortelle.

Les lésions hémorragiques ne sont cependant pas constantes dans le foie éclamptique, puisqu'elles ont fait défaut 6 fois sur 25 cas étudiés par Bar et Guyesse [2].

La coloration spéciale du foie est le fait de lésions épithéliales variées : dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques, des éléments interstitiels; nécroses cellulaires analogues à celles que l'on observe au cours des autres maladies infectieuses. L'ensemble du processus débute au voisinage des espaces portes, par des dilatations capillaires ampulliformes, à contour sinueux; puis surviennent les dégénérescences cellulaires formant de vrais infarctus bientôt circonscrits par des nappes leucocytiques. Ces foyers nécrobiotiques deviennent à leur tour le point de départ d'embolies graisseuses multiples, si bien que, dans le sang du cœur droit, on trouve toujours des cellules hépatiques et des gouttelettes graisseuses.

A ces types principaux on peut rattacher l'ensemble des lésions dégénératives du foie au cours des diverses maladies infectieuses, et nous les voyons ainsi constituées par des foyers de stéatose ou de nécrobiose, plus ou moins circonscrits ou diffus, mais débutant en général au voisinage des espaces portes. Elles diffèrent des lésions toxiques, dont l'intoxication phosphorée fournit le type, par l'intensité bien moindre de la stéatose, et par la polymorphie des modes de dégénérescence cellulaire.

Une autre différence majeure sépare les deux processus : dans les infections aiguës, on ne trouve guère de *stéatoses simples*, toujours s'y joint *un élément congestif et inflammatoire* pouvant même, nous venons de le voir pour l'éclampsie, aller jusqu'à l'hémorragie. Laure en 1886, A. Siredey, Legry, ont bien décrit ces lésions surajoutées, surtout dans la fièvre typhoïde. Les capillaires radiés sont dilatés, à la périphérie ou au centre des lobules; le long des canaux et espaces portes, la gaine conjonctive est épaissie, infiltrée de cellules embryonnaires, abondantes surtout autour des vaisseaux. Çà et là, les cellules rondes s'agminent en nodules péri ou intra-lobulaires, véritables granulomes infectieux, dont l'existence seule trahit des colonies microbiennes emboliques.

Ces lésions interstitielles et diapédétiques, on en comprend toute l'importance, puisqu'il est très probable qu'elles peuvent être le point de départ de véritables cirrhoses hépatiques, suites lointaines, dans le foie aussi bien que dans le cœur, de la maladie infectieuse éteinte et presque oubliée (Laure).

Reste à faire la part, dans ces hépatites dégénératives des maladies infectieuses, de ce qui revient au microbe, et à la toxine qu'il sécrète.

[1] Bouffe de Saint-Blaise. *Lésions anatomiques dans l'éclampsie puerpérale.* Thèse de Paris, 1891.

[2] Bar et Guyesse. *Soc. de biol.*, 19 janvier 1899.

Le microbe a pu souvent être constaté dans les capillaires hépatiques : streptocoque dans les septicémies puerpérales, bacille d'Eberth dans la dothiénentérie (6 fois sur 11 cas, Legry). Mais bien plus grand semble être le rôle de la toxine, qu'elle soit sécrétée dans le foie ou lui soit apportée par voie sanguine.

La cellule hépatique est un réactif des plus sensibles vis-à-vis des toxines microbiennes, et très souvent les chevaux immunisés à l'Institut Pasteur contre les poisons de la diphtérie, de la fièvre typhoïde, du streptocoque, du pneumocoque, etc., succombent, pendant le cours du traitement d'immunisation, à une dégénérescence graisseuse généralisée du foie (1).

L'expérimentation en a donné d'autres preuves, et chez une chatte qui avait, un mois auparavant, reçu dans les veines 6 centimètres cubes de culture du bacille pyocyanique, Charrin (2) a constaté une dégénérescence graisseuse complète du foie et des reins.

De même, les expériences classiques de Roux et Yersin nous offrent un exemple typique des lésions hépatiques produites par poison soluble. Chez le lapin, après inoculation sous-cutanée d'une culture virulente pure, on trouve le foie pâle, décoloré, friable, en pleine dégénérescence graisseuse; chez le chien, avec de faibles doses, on produit du subictère ou de l'ictère, et l'autopsie montre un gros foie gras.

Chez les enfants diphtériques, Morel (3) a trouvé le foie plus ou moins hypertrophié, et à la fois graisseux et congestif, avec une vaso-dilatation très marquée et généralisée dans toute l'étendue du lobule hépatique, quoique prédominant un peu au voisinage des veines sus-lobulaires. Les cellules endothéliales des capillaires, puis les cellules hépatiques, se laissent infiltrer par des granulations graisseuses, sans qu'il y ait vraiment dégénérescence de ces éléments, car leur noyau ne disparaît pas, et leur protoplasma semble garder ses caractères normaux.

C'est bien la toxine qu'il faut ici incriminer, puisque nous savons que le bacille diphtéritique ne pénètre jamais dans le milieu intérieur ni dans les organes.

De même pour le bacille d'Eberth, les expériences de Roger et Legry nous ont montré que le foie arrête la moitié environ des substances toxiques contenues dans des extraits alcooliques faits avec des matières fécales typhiques, et semble également en atténuer la toxicité. Cette double action défensive, il ne peut l'exercer sans subir l'influence nocive directe du poison, et c'est à ses propres dépens qu'il protège l'organisme.

Les venins des serpents venimeux et des scorpions (4) provoquent, par une action analogue, une stéatose parfois très avancée du foie, avec nécrose cellulaire, vaso-dilatation considérable, dislocation des trabécules chez le chien, lésions tout à fait comparables à celles décrites par Sanarelli dans la fièvre jaune.

Telle est probablement la pathogénie de la stéatose dans bon nombre des maladies infectieuses aiguës : action locale directe des toxines, sécrétées sur place au niveau des colonies microbiennes intra-hépatiques, apportées par les voies sanguines de l'artère hépatique ou de la veine porte.

(1) A. Chantemesse et W. W. Podwyssotsky. *Les processus généraux*. Paris, 1901, p. 257.
(2) Charrin. *Soc. de biol.*, 11 octobre 1890.
(3) Morel. *Contribution à l'étude de la diphtérie*. Thèse de Paris, 1891, p. 76.
(4) J. Nowak. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898, p. 369.

Il faut, en outre, faire la part des adultérations complexes du sang, de la déviation des combustions interstitielles, de l'hyperthermie aussi, bien que celle-ci ne joue pas un rôle aussi important qu'on l'avait cru d'abord, et n'attaque guère les cellules du foie que lorsqu'elle atteint un degré incompatible avec la survie.

Ce que nous venons de dire des maladies infectieuses aiguës s'applique en partie aussi aux infections chroniques. C'est dans la plus commune d'entre elles, au cours de la tuberculose pulmonaire, que l'on observe le type idéal du foie gras (sur 49 exemples de foie gras observés par Louis dans l'espace de 5 ans, 47, dit-il, appartenaient à des phtisiques).

Comment expliquer ce rapport étiologique si évident?

Bien des causes à action simultanée interviennent probablement : altérations du chimisme gastrique et intestinal, si fréquentes chez le phtisique; usage thérapeutique et longtemps prolongé des corps gras, de l'huile de morue, parfois de l'arsenic; anoxémie respiratoire; dilatation lente du cœur droit; diminution de la combustion interstitielle des graisses; résorption de la graisse des tissus en voie d'amaigrissement (Frerichs); voilà tout autant de facteurs dont l'influence étiologique a été tour à tour admise par les auteurs.

La physiologie pathologique de ces stéatoses du foie chez les tuberculeux a été à peu près élucidée par une série de travaux expérimentaux récents.

Hanot et Lauth avaient admis une action directement stéatosante de la toxine du bacille de Koch, et ainsi paraissait pouvoir s'expliquer la stéatose diffuse des cellules hépatiques, telle qu'on l'observe dans le type de cirrhose hypertrophique graisseuse décrit par Hutinel, par Sabourin.

L'expérimentation en a donné la preuve, et Péron a montré que le bacille de Koch, injecté en cultures très virulentes dans les veines du chien, détermine une stéatose totale du foie, à tel point que les coupes de l'organe ressemblent à des coupes de tissu adipeux sous-cutané.

Chez les cachectiques de tout genre, et en particulier chez les cancéreux, alors que les infections secondaires entrent si facilement en jeu, le foie peut se stéatoser. Sur 8 autopsies de cachexie cancéreuse, Gauchas [1] a trouvé 4 fois l'adipose hépatique, alors que Frerichs ne donne qu'une proportion de 1 pour 10.

Tantôt, en pareil cas, la lésion est uniforme et massive, tantôt elle se présente sous une forme un peu spéciale, l'*évolution nodulaire graisseuse partielle* de Sabourin. Le parenchyme hépatique est mou, friable, d'un rouge brun sur lequel se détachent de petits nodules, isolés ou confluents en nappes, et d'un jaune beurre frais. Leurs contours sont arrondis, nettement tranchés, et souvent l'on peut déjà à la loupe voir que chaque nodule contient, à son centre ou à sa périphérie, un canal porto-biliaire. Et en effet, chacun de ces foyers de transformation vésiculo-graisseuse des cellules hépatiques, évolue autour d'un canal porto-biliaire comme centre, et, « s'arrêtant dans sa marche, se limite brusquement au niveau de zones toujours les mêmes » (Sabourin). Tout autour de ces nodules, les trabécules hépatiques sont refoulées, et comme tassées par la compression excentrique que leur fait subir l'augmentation de volume des éléments dégénérés.

[1] A. Gauchas. *Étude sur la stéatose hépatique, considérée au point de vue chirurgical.* Thèse de Paris, 1882.

Cette forme de stéatose hépatique, nous la retrouverons avec une fréquence toute spéciale chez les tuberculeux.

III

La dégénérescence graisseuse frappe souvent un foie déjà malade, soit qu'elle constitue l'un des éléments anatomiques d'un processus complexe, soit qu'elle survienne comme épiphénomène terminal.

Elle fait ainsi partie des lésions hépatiques liées à l'artério-sclérose, à la syphilis du foie, c'est-à-dire aux maladies où l'irrigation artérielle de l'organe est le plus troublée.

Dans la cirrhose hypertrophique graisseuse des tuberculeux, elle fait si intimement partie du processus qu'elle entre même dans sa dénomination.

Quant aux *stéatoses terminales*, nous verrons quel rôle prépondérant elles jouent dans bon nombre de maladies hépatiques. Survenant à un moment donné, et le plus souvent tardif, de leur évolution, elles impriment dès lors au pronostic une gravité presque immédiate; ainsi peuvent se terminer à bref délai les cirrhoses alcooliques biveineuses, les cirrhoses cardiaques, les ictères chroniques. Si la pathogénie de ces dégénérescences ultimes est souvent obscure, si nous savons mal dans quelles proportions y participent les lésions vasculaires et conjonctives, les auto-intoxications, les infections secondaires, le fait anatomique et clinique n'en est pas moins constant, la stéatose terminale correspond à l'issue rapide par ictère grave deutéropathique.

Reste enfin un dernier groupe de faits, où, derrière la stéatose du foie, on découvre un trouble plus général de la nutrition, une élaboration défectueuse des graisses dans tout l'organisme. Telle est l'adipose hépatique des obèses, des gros mangeurs, des sédentaires; le foie gras produit industriellement chez l'oie ou le canard, sous la double influence de la suralimentation et de l'immobilité, en donne l'exemple typique [1]. C'est la surcharge vésiculo-graisseuse de la cellule hépatique que l'on observe en pareil cas, mais avec conservation du noyau et simple refoulement du protoplasma; l'organite reste vivant, mais souffre plus ou moins de l'excès de graisse qui l'étouffe.

Une condition plus inattendue, mais non moins réelle, c'est *l'anoxémie*. Pour qu'une combustion régulière des graisses ait lieu dans l'économie, il faut que l'agent comburant, l'oxygène, soit en proportion suffisante; qu'il fasse défaut, on ne trouve plus dans le sang la quantité d'hémoglobine nécessaire pour le fixer; et les graisses cesseront de subir leur destruction normale. Ainsi s'explique probablement la stéatose hépatique des leucocytémies, des anémies pernicieuses progressives, de la chlorose mortelle [2], des maladies hémorragipares graves et prolongées (scorbut, purpura).

Dès 1866, Vulpian et Dechambre avaient déjà montré que le chien soumis à des saignées répétées engraisse au lieu de maigrir, par défaut de combustion des matières grasses.

Dans un autre ordre d'idées, Quinquaud a montré combien s'abaissait la capacité respiratoire des hématies au cours de la tuberculose, de la carcinose,

(1) Voir, dans le chapitre consacré à l'Obésité, l'interprétation pathogénique de ces lésions de stéatose viscérale.
(2) Tissier. *Bull. de la Soc. anat.*, mars 1889.

[CHAUFFARD.]

de la syphilis grave. Si bien que le foie peut, indirectement, devenir un des réactifs du ralentissement anoxémique des échanges nutritifs.

Enfin, les troubles graves et prolongés du chimisme gastro-intestinal peuvent provoquer des lésions hépatiques, des stéatoses cellulaires; c'est ce que l'on a constaté dans la gastro-entérite des nourrissons[1], sous forme de foies infectieux à dégénérescence graisseuse périportale, évoluant ver la sclérose veineuse à prédominance au niveau de la veine porte, et pouvant cliniquement s'accompagner de glycosurie alimentaire et de glaucurie intermittente[2].

IV

Au point de vue anatomique, trois types principaux peuvent être décrits, abstraction faite des cas particuliers comme le foie éclamptique, ou des lésions hépatiques complexes que peut déterminer la tuberculose.

A. Les *gros foies gras à stéatose totale* sont volumineux, épais et comme cubiques (Lancereaux), à bord mousse et arrondi; leur poids moyen est, d'après Frerichs, de 1600 grammes chez l'homme, de 1500 chez la femme, mais on peut trouver des chiffres bien plus élevés, jusqu'à 4 kilogrammes et plus.

La surface est lisse, sillonnée d'étoiles veineuses; il n'y a pas de périhépatite. La couleur de la glande, en surface comme en profondeur, est d'un jaune beurre plus ou moins franc, parfois un peu brunâtre. Le parenchyme est mou sous le couteau, gras et pâteux, dépressible; la section en est huileuse, exsangue, et Cruveilhier avait noté que la coupe des gros vaisseaux est triangulaire au lieu d'être arrondie comme normalement. La perméabilité vasculaire reste cependant complète, et permet l'injection facile de l'organe.

La bile contenue dans la vésicule est en général pâle, muqueuse, contenant peu ou pas de pigment biliaire et, d'après Ritter, une quantité très diminuée de sels biliaires.

Histologiquement, on voit que la graisse remplit chaque cellule hépatique sous la forme d'une grosse gouttelette graisseuse qui refoule à la périphérie noyau et protoplasma; mais ceux-ci restent à peu près inaltérés, et fixent encore les matières colorantes, comme on peut le constater sur des coupes dégraissées par l'éther.

L'analyse chimique montre que le pourcentage des matières grasses peut, de 2 à 3, chiffre normal, s'élever jusqu'à 17,4 et même 30 pour 100. En revanche la proportion d'eau s'abaisse de 76 pour 100 à 71 (V. Bibra), et même à 50 (Perls). On trouve en outre de la leucine, de la tyrosine, et une notable quantité de lécithine (Dastre et Morat).

Le poids spécifique est diminué, à tel point souvent qu'un fragment jeté dans l'eau y surnage.

B. Les *foies gras à stéatose partielle* présentent en des points séparés seulement l'ensemble des caractères précédents. Nous en avons vu le type le plus net dans l'hépatite nodulaire graisseuse partielle de Sabourin. Ici la lésion

(1) E. Terrien. *Étude anatomo-pathologique des lésions du foie dans la gastro-entérite des nourrissons*. Thèse de Paris, 1899. — Nobécourt. *Infeetions gastro-intestinales des jeunes enfants*. Thèse de Paris, 1899.

(2) E. Lesné et Prosper Merklen. Étude des altérations et des fonctions du foie et du rein au cours des gastro-entérites des nourrissons. *Revue mens. des mal. de l'enf.*, février-mars 1901.

peut être suivie dans sa systématisation initiale, périportale, les zones sus-hépatiques restant saines.

C. Reste une grande catégorie de faits, correspondant surtout aux foies infectieux aigus, où la stéatose est surtout histologique, et correspond non plus à l'infiltration vésiculeuse de la cellule, mais bien à sa *dégénérescence granulo-graisseuse*. Nous avons déjà vu quels en étaient les caractères, combien complexes et graves se montrent les lésions parenchymateuses, vasculaires, et conjonctives. Ici c'est aux dépens mêmes de l'épithélium glandulaire, par la fonte de son protoplasma, que se forme la graisse; la cellule est atteinte dans ses œuvres vives, souvent même frappée de mort. Le pourcentage des graisses est moins élevé que dans la simple infiltration, la proportion des albuminoïdes diminue, celle de l'eau n'est pas modifiée (Perls).

Ajoutons que, dans les cas douteux, l'examen histologique est toujours nécessaire pour pouvoir affirmer la stéatose; à l'œil nu, ou bien celle-ci peut être inappréciable, ou au contraire elle peut être simulée par des dégénérescences nécrobiotiques des cellules, analogues à la nécrose de coagulation de Weigert. Ce sont des cas de ce genre, à lésion hépatique et rénale, qui forment le groupe des « parenchymatoses » d'Aufrecht.

L'histoire clinique des stéatoses du foie est difficile à décrire dans son ensemble; des distinctions doivent être faites.

Bien souvent, la lésion hépatique reste inaperçue, reléguée au second plan par les symptômes plus bruyants de la maladie causale; il en est ainsi au cours des infections graves, telles que la variole hémorragique, les septicémies obstétricales ou chirurgicales, etc. Tout au plus pourrait-on la soupçonner en recherchant méthodiquement un syndrome urinaire que nous aurons à décrire.

Au cours de l'obésité, la stéatose du foie pourra aussi être masquée par les troubles généraux et locaux de nutrition des polysarciques.

Les cas de stéatose totale, vésiculo-graisseuse, à marche lente, sont les plus favorables au point de vue de l'étude symptomatique; tels les foies gras des phtisiques, des septicémies lentes.

Par l'exploration physique de l'organe, nous constatons alors que le foie est gros et peut atteindre jusqu'à 18 et 20 centimètres de matité verticale; il est lisse, uniformément tuméfié, son bord tranchant est épaissi et devenu mousse. La consistance, quand les parois abdominales sont assez minces pour qu'on puisse l'apprécier, est molle et pâteuse, si bien que, contrairement à la règle générale, ce sont des foies plus faciles à limiter par la percussion que par la palpation.

A côté de cela, une série de symptômes négatifs : pas de douleur locale ni irradiée, pas de périhépatite, ni d'ascite, ni de réseau veineux sous-cutané, pas de grosse rate, ni, le plus souvent, d'ictère.

Les troubles digestifs sont habituels : perte de l'appétit, digestions pénibles, et surtout, d'après Verneuil, une diarrhée souvent très prolongée, rebelle, parfois presque incoercible. Les fèces peuvent être décolorées (acholie pigmentaire de Hanot), comme huileuses par défaut d'absorption des graisses.

Les urines sont rares, et laissent déposer un sédiment briqueté d'urates; le taux de l'urée est toujours très abaissé, et peut, même chez des malades qui s'alimentent encore, tomber à 2 ou 3 grammes par 24 heures (Brouardel). Une urobilinurie abondante est la règle, la glycosurie alimentaire peut, en général,

être obtenue. De la leucine, de la tyrosine peuvent exister dans le sédiment urinaire.

L'élimination du bleu de méthylène se fait le plus souvent sous le type intermittent.

Le facies des malades a été décrit par quelques auteurs comme caractéristique, et Addison insiste sur leur teint pâle et demi-transparent comme de l'albâtre, sur l'état onctueux et gras de leurs téguments.

D'après Perroud, Verneuil, l'adipose hépatique serait à elle seule une cause d'anasarque, et celle-ci, dit Lancereaux, se produirait quand la densité du parenchyme stéatosé serait moindre que celle de l'eau. Mais avant de considérer une anasarque comme dépendant directement du foie gras, il faut s'assurer qu'aucune autre cause hydropigène n'existe, telle que la surcharge graisseuse du cœur, le marasme cachectique des cancéreux, des tuberculeux, des chlorotiques, etc., les lésions des reins. Aussi l'existence de l'anasarque par stéatose hépatique pure me paraît-elle encore peu démontrée.

L'état général des malades ne tarde pas à indiquer les progrès de l'auto-intoxication : les forces et l'embonpoint disparaissent, la température centrale tombe au-dessous de la normale, l'activité cérébrale fait place à de l'apathie, à une torpeur profonde, au coma avec myosis et parfois accès épileptiformes ultimes. C'est le tableau de l'urémie hépatique progressive.

A ces cas d'insuffisance hépatique à marche lente, il faut opposer ceux où la stéatose survient comme complication terminale d'une affection hépatique antécédente, cirrhose, ictère chronique, etc. Un ictère grave secondaire en est alors l'expression clinique.

Reste à dire un mot d'une question qui a longtemps préoccupé les chirurgiens. Dès 1867, sir J. Paget recommandait l'abstention opératoire chez les hépatiques, les ictériques, les sujets atteints de dégénérescence graisseuse du foie. Verneuil, en 1875, signalait de nouveau l'influence des maladies du foie sur la marche des traumatismes, sur la lenteur, en pareil cas, du processus de guérison, sur la fréquence des hémorragies secondaires.

Mais il semble bien que, le plus souvent, la stéatose hépatique ne soit qu'un autre effet de la même cause nocive qui influe sur l'évolution du traumatisme, et cette cause c'est l'infection, la septicémie. L'asepsie opératoire a supprimé ces lésions viscérales des opérés, des traumatisés, et, pour ce qui est du foie, les récents et déjà nombreux succès que compte à son actif la chirurgie hépatique en sont la preuve. Avec une antisepsie rigoureuse, les hépatiques, les ictériques guérissent aussi bien que les autres malades.

On voit, par tout ce qui précède, sous combien de types différents peut évoluer la stéatose du foie; tantôt pure lésion anatomique, tantôt processus lentement dégénératif, tantôt épiphénomène aigu et rapidement mortel. Rappelons, en terminant, dans quelle large mesure ces dissemblances cliniques sont liées au processus histologique, suivant qu'il s'agit de l'état vésiculo-graisseux de la cellule hépatique restée vivante, ou de sa nécrobiose par dégénérescence granulo-graisseuse.

Les indications thérapeutiques sont tout individuelles, variables suivant la cause pathogénique. Ce que l'on peut dire de plus général, c'est que la stéatose hépatique contre-indique formellement l'alimentation par les matières grasses, notamment l'usage de l'huile de foie de morue, si fréquemment conseillée aux phtisiques.

CHAPITRE XXIV

DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE DU FOIE

Parmi les nombreux organes qui peuvent être atteints par la dégénérescence amyloïde, le foie mérite d'occuper une des premières places.

Sans revenir ici sur l'histoire complète de cette dégénération spéciale des tissus, rappelons que, si Rokitansky avait déjà vu et décrit le foie lardacé, cireux, si Meckel en 1853 avait découvert la réaction spécifique donnée par la teinture d'iode, c'est Virchow qui, le premier, en 1854, a individualisé la substance amyloïde; il est vrai qu'il la croyait un corps ternaire, analogue à la cellulose végétale, d'où le nom qu'il lui avait donné et qui est devenu classique. Quelques années après, Freidreich et Kekulé reconnurent la nature azotée de la substance amyloïde. Enfin l'emploi de réactifs nouveaux a permis à Jürgens, à Cornil [1], de donner une description complète du processus histologique.

Anatomie pathologique. — Rien de plus facile que de faire le diagnostic anatomique de la dégénérescence amyloïde du foie, quand elle est parvenue à un stade déjà avancé. Le foie est lourd, volumineux et régulièrement hypertrophié dans toutes ses dimensions. Sa consistance est à la fois ferme et un peu pâteuse; il se coupe comme une couenne de lard, d'où le nom de foie lardacé. Si l'on en fait une large coupe, on voit que le parenchyme est exsangue, d'un gris jaunâtre, miroitant et comme cireux sur la surface de section, transparent sous une mince épaisseur.

Si la lésion est moins avancée, les points atteints présentent ce même aspect, et donnent à la coupe un aspect tacheté caractéristique.

Vient-on à faire agir sur la coupe une solution iodée faible, toutes les parties dégénérées se colorent en brun acajou, pour passer successivement au bleu, au violet rougeâtre si l'on ajoute l'action de l'acide sulfurique.

Les couleurs complexes d'aniline se dédoublent au contact des parties saines et des parties malades, celles-ci prenant la teinte métachromatique, et cette réaction histochimique permet d'obtenir des préparations fines et persistantes. Les violets de méthylaniline colorent la substance amyloïde en rouge, le fond normal devenant bleu; la safranine la colore en jaune, le fond de la préparation devenant rouge.

Grâce à l'emploi de ces réactifs, on a pu suivre l'évolution complète du processus amyloïde. Voici, pour le foie, comment les choses se passent :

Au début, les capillaires radiés du lobule hépatique peuvent être seuls atteints. La substance amyloïde se dépose dans l'épaisseur même de leur paroi conjonctive, l'endothélium restant sain, et y forme une couche plus ou moins épaisse, vitreuse, fissurée. Ce sont les capillaires de la zone moyenne du lobule qui dégénèrent les premiers.

[1] A Consulter : CORNIL. Sur la dégénérescence amyloïde étudiée à l'aide de réactifs nouveaux. *Arch. de physiol.*, 1875, et art. AMYLOÏDE in *Dict. encycl. des sc. méd.* — ZIEGLER. *Traité d'anat. pathol. génér. et spéciale*, trad. française, vol. I, p. 155, Bruxelles, 1888. — A. CHANTEMESSE et W. PODWYSSOTSKY. *Les processus généraux*. Paris, 1901, p. 142, exposé complet et bibliographie des travaux récents.

D'abord disséminée en îlots, puis se généralisant peu à peu, la dégénérescence atteint bientôt les artérioles interlobulaires, sous forme, comme l'a montré Litten, de petits foyers pariétaux, multiples, dus à l'envahissement des fibres lisses de la tunique musculaire.

Malgré leur dégénérescence souvent totale, les parois des artérioles conservent leur résistance et leur perméabilité quand on les injecte sous pression constante, aussi ne se produit-il jamais d'infarctus ni d'hémorragies interstitielles.

La lésion est-elle ancienne et profonde, les rameaux portes et les veines sus-hépatiques se prennent; et surtout, les cellules hépatiques, saines jusqu'alors, dégénèrent, et cela sous deux modes différents.

Tantôt la cellule devient elle-même amyloïde, et ne forme plus qu'un bloc vitreux, homogène, fissuré, sans noyau ni granulations; elle est vraiment morte, et a perdu toutes ses aptitudes fonctionnelles.

Tantôt elle souffre et meurt par le processus banal de la dégénérescence granulo-graisseuse, ou s'atrophie par compression au voisinage des capillaires infiltrés et tuméfiés.

D'après les recherches de Maximoff (1896) dès le début du processus amyloïde les cellules hépatiques subissent la tuméfaction trouble, en même temps que se désagrègent et disparaissent les granulations acidophiles d'Altmann.

Jamais on n'observe ni périhépatite, ni participation des canaux ou ramuscules biliaires.

En revanche, d'autres organes sont presque toujours atteints à des degrés divers : la rate, le cœur, la muqueuse gastro-intestinale; par la multiplicité même des organes dégénérés se trouve ainsi constituée une véritable *maladie amyloïde*.

Or la substance amyloïde a pour principale caractéristique chimique sa résistance énergique aux divers agents. Elle est peu soluble, et par cela même difficilement éliminable. Les acides, le suc gastrique, les alcalins la laissent inattaquée; elle se putréfie difficilement.

Kravkoff la considère comme une combinaison de la substance hyaline avec un autre élément, l'acide chondrotinosulfurique. Dans les amyloses expérimentales, d'après Schtchegoleff, Schepilewsky, la substance amyloïde apparaît d'abord sous forme de petites masses globuleuses dans les leucocytes et les cellules lymphatiques de la rate et des ganglions; l'amylose hépatique pourrait être ainsi, dans une certaine mesure, d'origine splénique.

Peut-elle se résorber, s'éliminer, permettre ainsi un processus de guérison? La chose est aussi douteuse en anatomie pathologique qu'en clinique, sans qu'on puisse cependant la déclarer impossible puisque de petits fragments d'organes amyloïdes, introduits aseptiquement dans le péritoine de cobayes ou du lapin, ont pu être résorbés.

Clinique. — La dégénérescence amyloïde du foie est loin de présenter en clinique des traits aussi nettement caractérisés que ceux que nous venons de lui reconnaître à l'amphithéâtre.

Aucun gros symptôme, en effet, n'attire l'attention du côté du foie. Pas d'ictère, pas d'ascite ni de circulation veineuse collatérale, pas de périhépatite ni de douleur spontanée ou provoquée.

Le seul symptôme hépatique, c'est l'hypertrophie du foie; l'organe est volumineux, déborde largement les fosses côtes et peut donner une matité verticale de 20 centimètres; son hypertrophie est régulière et symétrique, sa surface est

lisse, sa consistance d'une fermeté homogène et un peu pâteuse; le bord inférieur est mousse et épaissi.

Nous avons vu que pendant très longtemps la cellule hépatique échappait au travail de dégénérescence et restait saine. De même, en clinique, elle conserve son intégrité fonctionnelle. Dans bien peu de cas, il est vrai, cette curieuse particularité a été constatée, et seul P. Tissier a publié un fait de foie amyloïde où l'absence d'urobilinurie avait été constatée. J'ai moi-même observé un fait de ce genre, mais plus complet, chez un jeune homme de 25 ans, atteint de coxalgie avec abcès froids, et présentant un type de dégénérescence amyloïde du foie, des reins, de la rate; l'intégrité fonctionnelle du foie était restée entière, pas d'urobilinurie, pas de glycosurie alimentaire, et un taux quotidien d'urée de 15 à 17 grammes.

Jusqu'à quelle période de la maladie cette intégrité de la cellule hépatique se conserve-t-elle? L'absence de faits étudiés à ce point de vue ne permet pas actuellement de réponse; mais il n'en reste pas moins déjà acquis que l'intégrité biochimique du foie constitue un des traits caractéristiques de la dégénérescence amyloïde, et donne des indications précieuses, au début pour le diagnostic, plus tard, probablement, pour le pronostic de la maladie.

Avec une symptomatologie aussi réduite, diagnostiquer la dégénérescence amyloïde du foie serait bien hasardeux, si l'état des autres organes ne venait compléter le tableau. C'est qu'en effet le foie amyloïde ne forme que l'un des éléments constitutifs du *syndrome amyloïde*. Presque constamment, à la lésion hépatique s'associent des lésions organiques semblables et multiples : la dégénérescence de la rate a pour expression son hypertrophie indolente, sans leucocytémie; la dégénérescence rénale se traduit par des urines pâles, abondantes, riches en albumine; la dégénérescence des capillaires de la muqueuse gastro-intestinale provoque des vomissements, une diarrhée parfois presque incoercible.

On comprend que, touché ainsi dans tous ses organes, le malade tombe bientôt dans un véritable état de cachexie. Il perd ses forces, s'amaigrit, présente un facies blême et terreux auquel Grainger Stewart attribue une réelle valeur diagnostique. Son sang s'appauvrit, et, chez le jeune homme dont j'ai parlé plus haut, la teneur du sang en hémoglobine n'était plus que de 45 pour 100 de la teneur normale. La mort par marasme est la terminaison presque fatale de cette lente évolution morbide, car les faits de guérison, tels que celui rapporté par Bartels, sont contestables et bien peu nombreux.

Étiologie et pathogénie. — La notion étiologique est ici doublement importante, car elle apporte au diagnostic un appoint précieux et presque nécessaire.

La dégénérescence amyloïde est *toujours un processus secondaire*; elle relève de *maladies infectieuses chroniques*, cachectisantes, et, le plus souvent, suppuratives de l'action, sur les parois vasculaires, de toxines microbiennes, ou même de ferments (expériences de Lübarsch, de Schepilewsky avec le lab-ferment, la pancréatine).

Au premier rang, la tuberculose, non pas dans les formes vulgaires de phtisie subaiguë ou chronique, mais dans les phtisies lentes, bronchorrhéiques à vastes cavernes, avec dilatations bronchiques; bien plus encore, dans toutes les variétés de la tuberculose osseuse, tumeurs blanches, caries, mal de Pott, abcès par congestion, abcès froids. Suivant la remarque très juste de Bartels,

le processus amyloïde ne semble intervenir que quand ces suppurations tuberculeuses sont ouvertes au dehors, comme si, au contact de l'air, une fermentation nouvelle et spécifique se produisait.

Au même titre, agissent les longues suppurations, si fréquentes autrefois chez les opérés; les empyèmes avec persistance de la fistule pleurale; les ulcères de jambe étendus et parfois presque inguérissables; les vieilles ulcérations syphilitiques ou lupiques.

D'autres processus infectieux peuvent, en l'absence même de toute suppuration, conduire à la maladie amyloïde. On a vu celle-ci succéder à la cachexie paludéenne, à la leucocytémie, à la lèpre (Cornil).

Parmi les dyscrasies non infectieuses, il faut signaler le rôle possible de la goutte grave, observé par Litten, par Ebstein, par Stumme (1).

Quelle que soit sa cause, l'évolution clinique est en général lente, sa durée se compte par mois, peut même se prolonger pendant plusieurs années. Exceptionnellement, la marche peut être presque aiguë et Cohnheim a vu un soldat blessé et suppurant mourir en 2 mois et demi de cachexie amyloïde.

J'ajoute que si, d'après Charcot, l'âge des malades peut varier de 2 ans et demi à 70 ans, c'est l'adulte de 20 à 30 ans qui, de beaucoup, est le plus souvent atteint.

Il est bien certain que la rencontre, sur le terrain de la dégénérescence amyloïde, des propathies signalées plus haut, n'est pas fortuite. Un lien commun existe certainement, un même facteur pathogénique doit intervenir.

Ce facteur, c'est le rôle des toxines. Les expériences de Bouchard et Charrin avec le bacille pyocyanique, de Kravkoff, de Maximoff, avec des cultures de staphylocoque, de proteus vulgaris, de bacilles de Koch, en ont donné la démonstration. L'amylose expérimentale est beaucoup plus facile à produire chez le lapin que chez le chien, chez la poule que chez le pigeon, peut-être à cause de la résistance inégale des leucocytes devant l'infection chez ces différentes espèces animales.

Sans revenir sur les éléments, déjà indiqués, du diagnostic, je me bornerai à signaler les principaux caractères qui séparent le foie amyloïde du foie gras. Dans les deux cas, le foie est volumineux, lisse, indolent; mais dans la dégénérescence graisseuse du foie chez les phtisiques, qui surtout pourrait prêter à confusion, le parenchyme hépatique est beaucoup plus mou à la palpation; il y a de l'urobilinurie, de la glycosurie alimentaire, un taux d'urée très réduit; de plus, l'albuminurie est exceptionnelle, et l'hypertrophie splénique fait défaut.

État du foie et de ses fonctions, multiplicité des organes simultanément lésés, notion causale, tels sont les éléments sur lesquels doit toujours s'appuyer le diagnostic du foie amyloïde.

Quant au traitement, on n'en peut guère formuler de satisfaisant. Avant tout, il faut traiter et guérir, si on le peut, la maladie causale, tarir la suppuration, supprimer les foyers de tuberculose locale, recourir au traitement ioduré s'il s'agit d'un vieux syphilitique, à l'arsenic et à l'hydrothérapie si le malade est paludéen. Le traitement tonique et ferrugineux, l'antisepsie intestinale s'il y a lieu, compléteront une thérapeutique que l'absence de notions chimiques suffisantes ne permet pas encore de rendre plus efficace et moins détournée.

(1) STUMME. *Deut. Arch. f. klin. med.*, 1899, t. LXIV, p. 518-524.

CHAPITRE XXV

PARASITES DU FOIE

I

LES KYSTES HYDATIQUES DU FOIE

L'étude des kystes hydatiques du foie constitue un de ces sujets qui sont toujours d'actualité, et qui intéressent au même degré médecins et chirurgiens, surtout à cause des méthodes nouvelles de traitement qui ont été préconisées depuis quelques années.

Nous devrons étudier successivement : le parasite pathogène lui-même, sa biologie, ses voies d'arrivée, son évolution progressive et régressive; — les syndromes cliniques qu'il provoque; — les méthodes thérapeutiques qui sont applicables à sa destruction.

Les anciens connaissaient déjà l'existence des kystes hydatiques du foie, ils en avaient même ponctionné, ainsi qu'en témoigne le curieux passage suivant d'Arétée (¹) : « Il est une sorte d'hydropisie qui existe dans le foie; elle est formée par de petites vessies remplies de liquide, et rassemblées en grand nombre au lieu où se forme l'ascite. Voici le signe de cette maladie : si vous percez l'abdomen, il en sortira peu d'eau, parce que l'ouverture est bouchée par la vessie; si vous enfoncez une seconde fois l'instrument, l'eau coule de nouveau. »

Mentionnés également par Galien, les kystes hydatiques ne trouvent une description plus précise que dans quelques faits recueillis au XVIIe siècle, et, dès cette époque, leur animalité commence à être soupçonnée.

En 1760, Pallas fait faire un grand pas à la question, et reconnaît la filiation des hydatides et des tænias, d'où le nom de tænia hydatigène qu'il propose. Laënnec, en 1804, décrit les vers vésiculaires, et donne le nom d'acéphalocystes aux kystes formés par une vésicule unique.

Dès lors, la période moderne d'investigations et d'expériences scientifiques commence, les phases successives d'habitat et d'évolution du parasite nous sont révélées par les travaux classiques de Van Beneden, de Leuckart, de von Siebold, de Kuchenmeister, de Davaine, de Laboulbène.

Pour définir en un mot le kyste hydatique, on peut dire qu'il représente, chez l'homme, un degré spécial de développement, une *phase vésiculaire* d'un tænia, le *tænia echinococcus*, qui habite l'intestin du loup, et surtout du chien.

Ce tænia, en raison de ses dimensions minimes, a été également appelé *tænia nana*. C'est en effet le plus petit des vers cestoïdes, et il ne dépasse pas une longueur de 4 millimètres; il est formé de 4 ou 5 segments, dont une petite tête cylindro-conique, à rostre acuminé, et couronnée d'une double rangée de forts crochets, au nombre de 14 à 15 par rangée et d'une longueur qui varie de 45 à 50 μ. En arrière des crochets, existent 4 ventouses. Seul, le dernier segment est pourvu d'organes génitaux, contenant des œufs très nombreux,

(¹) Cité *in* Th. de Demars, Paris, 1888.

ovoïdes, de 27 à 30 μ de grand diamètre, et revêtus d'une coque cornée résistante. Ces œufs se trouvent en grand nombre dans les fèces des chiens malades.

L'habitat normal de ces tænias est l'intestin grêle du chien, où ils existent souvent en très grand nombre. Les œufs, rejetés au dehors, résistent longtemps à la désagrégation des matières fécales, à la putréfaction, aux influences extérieures. Entraînés par les eaux de pluie ou d'arrosage, ils viennent contaminer les milieux ambiants solides ou liquides, les eaux potables, la surface des légumes ou plantes potagères.

Qu'un de ces œufs soit ingéré par l'homme; sa coque est ramollie par l'action du suc gastrique, et laisse à nu le parasite embryonnaire (dans la région pylorico-duodénale, d'après les expériences de Leuckart), avec ses ventouses, son rostre et ses crochets. On donne alors à celui-ci le nom d'*embryon exacanthe*, ou de ver cestoïde à l'état de protoscolex.

C'est à ce moment que, par un mécanisme encore mal connu, le parasite émigre hors du tractus digestif, soit, comme c'est le plus vraisemblable, qu'il suive un rameau de la veine porte, dans sa cavité ou dans l'épaisseur de ses parois conjonctives, soit que, perforant les portions initiales du duodénum, avant le point de déversement de la bile, il gagne de proche en proche l'organe hépatique. L'action nocive de la bile sur les hydatides rend peu vraisemblable l'apport par les voies biliaires.

Quel que soit le trajet suivi par l'embryon exacanthe dans ce processus migrateur, une fois arrivé dans son milieu favorable, le foie, le parasite s'arrête et se greffe sur place; il perd ses crochets, inutiles désormais, se développe, puis donne naissance par sa partie postérieure à une vésicule séreuse dans laquelle il s'invagine, et qui, en l'enfermant peu à peu dans sa cavité, forme le kyste. Celui-ci est donc un produit direct et vital de l'embryon exacanthe primitif; la membrane kystique végète ensuite pour son propre compte, s'épaissit, accroît sa cavité centrale, prend tous les caractères du kyste adulte.

La *membrane hydatique* constitue un produit absolument spécial par ses apparences et sa structure. Elle est d'un blanc opalin et demi-transparent, comme gélatineuse et tremblotante, elle est élastique, mais se laisse facilement déchirer, ou séparer du parenchyme hépatique avec lequel elle est en simple contact. Vue au microscope, elle est amorphe, constituée par une masse hyaline dépourvue d'éléments figurés, et de plus stratifiée en une série de couches minces superposées que l'on a comparées aux feuillets d'un livre.

L'état de la face interne du kyste est variable. Quelquefois on n'y trouve aucune saillie, elle reste lisse, tapisse une vaste poche uniloculaire, formant ainsi l'acéphalocyste de Laënnec, ou *kyste stérile*. Le plus souvent, la couche interne est une membrane fertile, germinale, couverte de petits grains sessiles puis pédiculés, gros comme des grains de pavot. Chacun de ces grains est attaché par un funicule à la membrane mère, et représente un échinocoque avec sa tête à ventouses et à crochets, et sa vésicule basale dans lequel il peut s'invaginer. Si le funicule se rompt, l'échinocoque tombe dans la grande cavité kystique, s'y développe librement, arrive à former ainsi une *vésicule de seconde génération*, incluse et flottante dans la première. Dans cette *vésicule fille*, le même processus peut se répéter, et l'on peut ainsi trouver, dans un même kyste, des vésicules de 3e et même de 4e génération. Dans ces kystes à germination concentrique, la cavité kystique mère arrive à être entièrement remplie par

une série de vésicules sphériques, et nous verrons quelle est l'importance du fait au point de vue des méthodes thérapeutiques.

Telle est la phase vésiculaire du tænia échinocoque. Pour fermer le cercle de ces générations alternantes et dissemblables, il faut du kyste hydatique revenir au tænia, comme du tænia nous avons passé au kyste. Une expérience célèbre de Van Beneden, en 1857, a été décisive. Il prit un kyste hydatique fertile de cochon, fit ingérer une cuillerée à café de liquide hydatique chargé d'échinocoques, dans du lait, à deux jeunes chiens de 10 jours, allaités, puis nourris au pain et au lait, ne pouvant ainsi recevoir du dehors aucun germe hydatigène. L'un des chiens mourut au bout de 5 semaines, et la muqueuse de son intestin

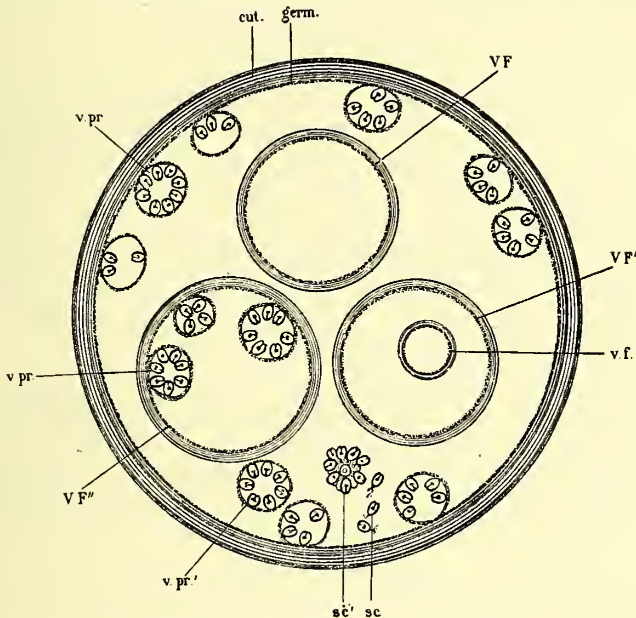


Fig. 18. — Schéma du kyste hydatique[1].

cut., cuticule. — germ., membrane germinale. — V. F., vésicule fille stérile. — V. F'., vésicule fille contenant. — v. f., vésicule petite fille. — V. F''., vésicule fille fertile contenant. — v. pr., vésicule proligère. — v. pr'., vésicule proligère détachée. — sc., scolex isolés flottant dans le liquide. — sc', grappe de scolex.

grêle était couverte de tænias. L'autre mourut 8 jours après, et, chez lui, les tænias étaient encore plus nombreux, et déjà arrivés à l'état adulte.

Une fois développé, arrivé à sa période d'état, le kyste hydatique présente à considérer, outre la membrane que nous venons de lui décrire, un contenant ou membrane conjonctive périkystique, et un contenu, ou liquide hydatique.

La *couche conjonctive périkystique* est due à la réaction inflammatoire qui se développe autour du kyste comme autour de tout corps étranger, l'encapsule et l'isole. Elle est formée de lames conjonctives épaisses et entrelacées, dans lesquelles se ramifient de gros vaisseaux sanguins ; c'est par l'intermédiaire de ces vaisseaux, provenant de l'artère hépatique et de la veine porte, que se fait l'apport nutritif nécessaire à la croissance du parasite, probablement par voie d'exosmose. De gros canaux biliaires rampent également autour du kyste, peu-

[1]. Figure empruntée à la thèse de F. Devé sur *l'Echinococcose secondaire*, Paris, 1901.

vent s'y rompre, et déterminer ainsi la mort du parasite, comme nous le verrons.

Le *liquide hydatique* est un liquide absolument limpide, comparable, a-t-on coutume de dire, à de l'eau roche. Il apparaît de la 4e à la 8e semaine qui suit la greffe parasitaire, et peut devenir si abondant que certains kystes en renferment plusieurs litres. Il est neutre ou faiblement alcalin, sa densité varie de 1008 à 1015; il ne contient pas d'albumine, ou des traces à peine, ce que Gubler expliquait en disant que l'albumine du sérum sanguin exsudé était détruite pour subvenir aux besoins vitaux du parasite. L'analyse chimique du liquide hydatique y montre du chlorure de sodium (40 à 80 centigrammes pour 100 grammes), de l'acide succinique libre, du succinate de chaux, de l'inosite; parfois de la leucine, de la tyrosine, de la cholestérine, du sucre, de l'hématoïdine; enfin, une ptomaïne spéciale, très importante au point de vue clinique, et sur laquelle nous reviendrons.

L'analyse histologique peut faire constater la présence d'éléments caractéristiques, les crochets, ou les échinocoques libres. Ceux-ci se déposent au fond du liquide extrait par ponction, sous forme de petits grains blanchâtres.

Le liquide hydatique ne présente pas toujours ces caractères typiques. Il peut être coloré en jaune par la bile, contenir une assez forte proportion d'albumine. Dans un cas que j'ai observé, le liquide, aseptique bactériologiquement, était d'un jaune pâle et ressemblait à de l'urine trouble, il contenait plus de 2 grammes d'albumine par litre. L'hydatide était probablement morte, et la guérison fut obtenue par simple ponction.

Quand le kyste est ancien, quand il aboutit, par la mort naturelle ou provoquée du parasite, à la guérison, il prend un aspect tout différent, subit une véritable *involution*. Le liquide se résorbe, et est remplacé par une sorte de magma gélatiniforme, puis caséeux, jaunâtre comme du mastic de vitrier, contenant des débris flétris de vésicules filles, et formé chimiquement de matières grasses, de cholestérine, d'hématoïdine. Le volume du kyste diminue, sa membrane conjonctive se rétracte concentriquement, tandis que la membrane hydatique devenue trop large, se ratatine, se plisse en une série de flexuosités sinueuses; le tout rappelle, toutes proportions gardées, l'aspect si typique des corps jaunes ovariques de la grossesse.

Au plus haut degré de ces transformations régressives, la calcification intervient, envahit le parasite, ainsi que la membrane conjonctive périkystique; celle-ci, dans un cas de Cornil, avait même subi une véritable ossification.

Il n'est pas très rare, dans les autopsies, de constater par hasard des kystes hydatiques ainsi guéris par leur seule évolution naturelle.

Autour d'un kyste hydatique, vivant ou mort, le parenchyme hépatique ne subit pas seulement des modifications irritatives qui se traduisent par la production d'une membrane fibreuse souvent très épaisse; il s'atrophie aussi par compression, les cellules glandulaires deviennent aplaties et fusiformes, les gros vaisseaux porto-biliaires résistent mieux, et c'est ainsi qu'ils finissent par se trouver appliqués sur la face externe du kyste. Si celui-ci arrive jusqu'à la surface de l'organe, il provoque de la périhépatite adhésive, et nous verrons combien est souvent salutaire cette complication.

A côté de la mort naturelle du kyste, de sa transformation caséeuse ou calcaire, il faudrait mettre une autre manière de mourir, mais bien autrement grave, la suppuration. De celle-ci, ainsi que des modes d'ouverture de l'abcès hydatique, nous reparlerons dans l'histoire clinique de la maladie.

Les kystes hydatiques du foie peuvent être solitaires, et acquérir alors un énorme volume, devenir gros comme une tête d'adulte, ou même plus; ils peuvent aussi être multiples, au nombre de 4 ou 5 seulement. Murchison en a même compté plus de 100 chez le même sujet. On voit combien deviennent graves ces cas à kystes multiples : une opération peut en laisser plusieurs passer inaperçus; et s'ils ne se développent que successivement, le malade qui semblait guéri se trouve repris d'accidents analogues aux premiers, ou même plus graves.

Les kystes multiples peuvent être de volume très variable, et se présenter en même temps à des états semblables ou différents, suivant qu'ils sont de même âge ou relèvent d'infections successives.

Ils peuvent occuper toutes les régions du foie, mais semblent avoir une sorte de prédilection pour le lobe droit, et pour le bord convexe de l'organe. Suivant le sens dans lequel ils évoluent, le foie subit des déformations spéciales que nous retrouverons.

Un des résultats les plus curieux produits par la présence dans le foie d'un kyste hydatique un peu volumineux, c'est l'*hypertrophie compensatrice* du parenchyme hépatique. Les faits publiés par Max Durig en 1892, par Hanot en 1895, par A. Chauffard en 1896, en ont donné la preuve. Dans le cas que j'ai publié, l'hypertrophie compensatrice était énorme, et avait plus que réparé les parties refoulées de l'organe, puisque le foie, débarrassé du kyste, pesait 2600 grammes, et que le lobe gauche à lui seul (le kyste occupant le lobe droit) pesait 1205 grammes, presque autant que la totalité d'un foie normal. Histologiquement, on constatait une évolution hyperplasique centrifuge, rayonnant autour de l'espace porto-biliaire, avec hypertrophie des trabécules anastomosées et presque confondues, refoulement réciproque et aplatissement des extrémités trabéculaires au niveau des limites d'activité vitale des lobules hépatiques contigus.

Les kystes hydatiques rentrent donc, au point de vue anatomique et fonctionnel, dans les *lésions compensées* du foie, point capital pour leur évolution et leur pronostic; et d'autre part l'augmentation globale de volume du foie n'est pas, en clinique, exclusivement imputable à la présence du kyste; l'hypertrophie compensatrice des régions adjacentes du parenchyme hépatique en revendique une large part.

II

L'étiologie des kystes hydatiques du foie comprend l'ensemble des conditions qui déterminent ou facilitent le greffe de l'embryon exacanthe.

Deux ordres de conditions pathogéniques interviennent.

Tout d'abord, et c'est là le point capital, il faut qu'il y ait infection par la graine parasitaire, et celle-ci nous la savons *d'origine canine*. Dans nos pays, où les chiens sont en nombre relativement restreint, où l'on fait surtout usage d'eaux pures ou filtrées, la maladie est assez rare.

Mais il en va tout autrement dans d'autres contrées, et surtout dans le pays type, l'Islande. Celle-ci est, à bon droit, la terre classique des kystes hydatiques, à ce point qu'on estime à un septième la portion atteinte de la population.

C'est que le nombre des chiens y est énorme (15 à 20000, pour 70000 habi-

tants), que l'étroitesse des logis, les confinements des longs hivers, la misère même, y créent entre l'homme et l'animal une promiscuité de tous les instants. Si l'on ajoute que les chiens y sont tænifères dans une proportion que Finsen, Thorstensen évaluent à 28 pour 100, on comprendra combien doit être générale l'infection, par les œufs de tænia des milieux ambiants, des eaux potables, des légumes et des fruits.

En Australie, en Allemagne, à Berlin, la maladie hydatique est assez commune.

Disons tout de suite que, de cette première notion étiologique, devrait dériver une prophylaxie certaine du succès : ne boire que des eaux filtrées, et, dans les milieux infectés, ne consommer que des légumes et des fruits soigneusement lavés à l'eau filtrée.

A un rang d'importance bien inférieure, il faut mettre les causes prédisposantes, et l'âge tout d'abord; maladie de l'âge adulte, le kyste hydatique du foie est aussi rare chez l'enfant que chez le vieillard; les cas de Finsen, sur des enfants de deux à quatre ans, de Monod chez un homme de soixante-dix-sept ans, sont exceptionnels.

Mais, de plus, une cause occasionnelle bien inattendue ressort avec évidence d'un grand nombre d'observations, c'est le *traumatisme*; Frerichs, Tillaux, Terrillon, en ont cité des cas très probants. Pour le foie, aussi bien que pour les autres régions du corps, le germe hydatique vient se greffer directement au point blessé; comme exemple, on peut citer un cas de Kirmisson, de contusion hépatique par un coup de pied de cheval.

Évidemment, le sujet était, en pareil cas, déjà infecté, mais à l'état latent; le traumatisme intervient soit par l'impulsion qu'il imprime à un kyste préexistant et inaperçu, soit comme cause d'appel et de localisation pour des germes en voie de migration dans le tractus intestinal.

III

L'histoire clinique des kystes hydatiques du foie est infiniment complexe, en raison des modalités très multiples de siège et d'évolution que peut présenter la lésion. Plusieurs périodes successives de la maladie doivent cependant être distinguées.

1° *La période initiale* correspond à la germination profonde du parasite, alors que le kyste n'est pas encore assez volumineux pour être perçu. Dès ce moment, quelques indices significatifs peuvent mettre sur la piste d'une lésion hépatique : pesanteur locale, gêne profonde dans l'hypocondre droit, irradiations douloureuses vers l'épaule droite (surtout dans les cas où le kyste se développe près du bord supérieur du foie); épistaxis à répétition, par la narine droite; pleurite sèche ou à faible épanchement, de la base droite. Cette pleurite, secondaire à l'irritation de voisinage provoquée par le kyste, peut à son tour réagir sur celui-ci, comme l'a montré Verneuil, et en hâter l'accroissement.

Tous ces petits symptômes peuvent déjà, pour un observateur attentif, déceler une lésion hépatique encore presque latente. Mais voici d'autres signes d'une bien autre valeur, puisqu'ils éclairent la nature même de la lésion. C'est à Dieulafoy[1] que nous devons d'en connaître toute l'importance.

[1] DIEULAFOY. Les kystes hydat. et leur traitement. *Gaz. hebd.*, 1877, n° 30.

En premier lieu, il existe un dégoût tout spécial, une répulsion parfois profonde, pour toutes les matières grasses, pour les sauces à la graisse, les fritures, etc. Certains malades sont, à cet égard, des réactifs d'une sensibilité inouïe. Le moindre atome de graisse leur devient inacceptable ; ils en ressentent le goût persistant, ont la sensation de graisse dans la bouche, de salive huileuse; parfois, des régurgitations électives provoquent, sans nausées, le rejet des matières grasses ingérées.

Du côté des téguments, on peut aussi dès le début observer une éruption que nous verrons être la compagne fréquente du kyste hépatique à tous ses âges : c'est l'*urticaire*. Cinq fois, Dieulafoy l'a vue survenir sans cause provocatrice appréciable, comme premier indice d'un kyste encore ignoré.

Ces divers symptômes révélateurs peuvent du reste faire défaut; la lésion ne se décèle que par l'ampliation progressive de la moitié sus-ombilicale du ventre, par l'apparition de *la tumeur*. Seule celle-ci permet vraiment un diagnostic assuré.

2° *La période de tumeur* commence dès lors, et son tableau est très différent suivant le sens dans lequel va évoluer le kyste. Il va sans dire que ce sens est entièrement subordonné à la localisation initiale de la greffe parasitaire, et que le kyste tendra toujours à se développer du côté où une couche plus mince de parenchyme hépatique lui oppose une moindre résistance. Trois cas peuvent se présenter.

A. L'évolution antérieure ou *costo-abdominale* est à la fois la plus fréquente et la plus caractéristique. La tumeur kystique vient faire une large saillie bombée, régulièrement arrondie, mieux perceptible sur le malade debout que couché. Suivant qu'elle occupe le lobe gauche ou le lobe droit, elle remplit tout l'épigastre, ou déjette en dehors les fausses côtes inférieures droites. Cette voussure sphéroïdale ne dépasse pas l'ombilic, à moins que le kyste n'ait pris déjà un très grand volume.

Vient-on à palper la tumeur kystique, on la trouve indolente ou à peu près, d'une consistance ferme, élastique, rénitente, partout la même; la fluctuation n'est perceptible nettement que dans les cas de poche superficielle.

Si, appliquant les doigts écartés de la main gauche sur la tumeur, on percute sur l'un deux à petits coups secs et légers, on peut, dans quelques cas, percevoir une sensation toute spéciale, absolument typique : c'est le *frémissement hydatique*. On l'a très justement comparé au tremblement élastique que donne la percussion légère d'une masse de gélatine. Quand il existe, c'est là un symptôme *pathognomonique*; mais il fait trop souvent défaut pour que son absence ait grande valeur clinique [1].

On a longuement discuté sur le mécanisme physique du frémissement hydatique, et Cruveilhier l'attribuait à la collision des vésicules filles dans la grande cavité kystique; mais on a pu le percevoir également dans des cas de poche uniloculaire et ne contenant aucunes vésicules de seconde génération. Avec Davaine, avec Boinet, on admet que les conditions les plus favorables à la production du frémissement hydatique sont réunies dans les kystes superficiels, assez volumineux, à paroi souple et élastique, à contenu liquide très fluide et soumis à une tension moyenne.

[1] Il ne faut pas oublier que certaines *ascites*, chez des sujets jeunes et à parois abdominales élastiques, donnent sous le doigt qui percute une *vibration* tout à fait analogue à la sensation du frémissement hydatique. J'en ai observé plusieurs cas.

A côté des symptômes précédents, il faut placer toute une série de signes négatifs : pas de grosse rate, pas d'ascite, pas de réseau veineux abdominal, pas d'œdème des membres inférieurs, pas d'ictère, peu ou pas de troubles des fonctions rénales et de la santé générale.

De même, dans la plupart des cas, pas de signes d'insuffisance hépatique ; taux normal de l'urée, pas de glycosurie alimentaire ni d'uro-bilinurie. Cependant j'ai noté deux fois le caractère intermittent de l'élimination du bleu de méthylène, et dans un de ces cas, après guérison opératoire obtenue, la glaucurie revint au type normal, continu, cyclique.

Si le kyste devient de plus en plus volumineux, il peut arriver à faire une énorme saillie, déforme entièrement la face antérieure ou le bord tranchant du foie, vient *pointer* sur la paroi costo-abdominale. La gêne fonctionnelle, causée par le volume et le poids de la tumeur devient telle que les malades ne peuvent presque plus s'habiller ni se lever; la périhépatite s'éveille et rend toute la région douloureuse; dès lors, la période d'état prend fin; nous verrons plus tard à quelles terminaisons elle aboutit.

Toute cette évolution progressive se fait en général lentement, et, fait important, *de haut en bas*, la limite supérieure du foie ne se déplace presque pas, c'est le bord inférieur qui ne cesse de s'abaisser.

B. l'évolution descendante est beaucoup plus difficile à suivre dans ses progrès. Ici, le kyste vient faire saillie en un point variable de la face inférieure du foie; sessile d'abord, il franchit peu à peu les limites de l'organe, se pédiculise, forme une *tumeur sous-hépatique*, globuleuse, rénitente, et dont les connexions et le point de départ sont souvent difficiles à préciser. Entre le foie et la tumeur, pas d'intestin interposé, pas de zone sonore à la percussion, mais une sorte de dépression brusque que l'on a comparée au ressaut d'une marche d'escalier. De plus, mobilité respiratoire, la tumeur remonte et s'abaisse en même temps que le foie et le diaphragme.

On conçoit à quelles erreurs de diagnostic peuvent donner lieu ces hydatides sous-hépatiques, combien il est aisé de les confondre avec une tumeur solide ou liquide du rein droit, de l'épiploon, du mésentère, avec une vésicule biliaire dilatée. La *migration* du kyste peut être telle qu'il vient faire tumeur dans la fosse iliaque droite, dans les régions sous-ombilicales, et qu'il a pu être pris pour un kyste de l'ovaire. C'est là un des chapitres les plus obscurs dans l'histoire des tumeurs abdominales.

On doit tenir grand compte, quand ils existent, des symptômes de compression hilaire de la veine porte ou des voies biliaires; l'ascite, l'ictère chronique, surtout pourront, dans les cas douteux, prendre une valeur décisive.

C. L'évolution ascendante des hydatides du foie n'est pas moins trompeuse dans ses allures cliniques. Ici, *pas de tumeur*, tout se passe dans les profondeurs de la cavité thoracique; le kyste se développe au niveau du bord supérieur du foie, et, à mesure qu'il s'accroît, il refoule au-dessus de lui la moitié droite du diaphragme, et tout le lobe inférieur du poumon droit. Dès lors, on constate tout un ensemble de signes qui simulent un grand épanchement pleurétique enkysté de la base droite : voussure en masse de toute la moitié inférieure droite du thorax, position inspiratoire fixe des côtes déjetées en dehors, matité dure et complète à la percussion, abolition des vibrations vocales, silence respiratoire absolu, décubitus latéral droit, dyspnée intense, toux sèche et pénible. Dans les cas extrêmes, la convexité du kyste peut remonter jusqu'à la

deuxième côte droite, la ressemblance avec l'épanchement total de la plèvre est presque absolue, et souvent ce n'est que par la thoracentèse ou l'empyème que l'erreur a été reconnue.

Dans les cas, plus fréquents, qui simulent un épanchement moyen et enkysté à la base droite, quelques signes, d'une constatation assez délicate, il est vrai, peuvent permettre un diagnostic exact.

Le plus important de ces signes est fourni par les résultats de la percussion. Dans la pleurésie, la déclivité due au décubitus dorsal rejette en arrière, sur la ligne de l'épine de l'omoplate, la limite la plus élevée de la matité, et celle-ci

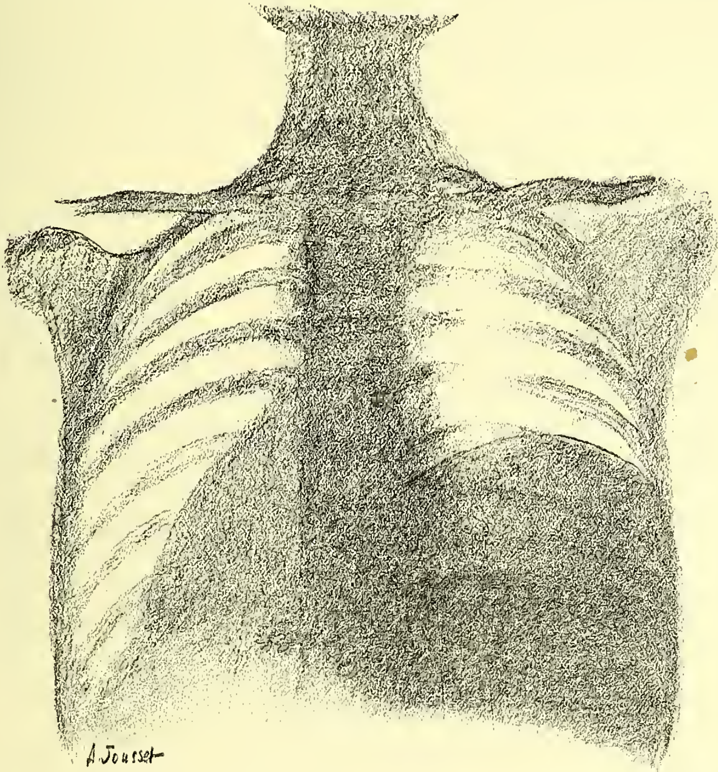


FIG. 19. — *Radiographie d'un kyste hydatique ascendant du foie* (figure demi-schématique)

descend obliquement vers la ligne axillaire; dans le kyste, la matité supérieure se délimite partout, aussi bien en avant qu'en arrière et sur les côtés, par une *ligne courbe à convexité supérieure*.

Ces caractères de limite et de forme du dôme kystique se peuvent directement constater par l'examen des images radioscopiques et radiographiques. Les rapports de niveau avec l'ombre cardiaque voisine donnent un excellent point de repère.

La direction des côtes n'est pas la même dans les deux cas (N. Guéneau de Mussy); leur obliquité descendante est exagérée par la pleurésie, diminuée par le kyste hépatique.

Enfin, Hanot, Dylion [1], ont fait la remarque très importante que, dans le kyste

[1] CÉCILE DYLION. *Kystes hydat. de la portion antéro-supérieure du foie.* Thèse de Paris, 1890.

de la convexité du foie, à moins que ses dimensions ne soient énormes, *le foie n'est pas abaissé*, ou l'est à peine; tout au plus déborde-t-il un peu les fausses côtes, alors qu'avec un épanchement pleurétique de même importance son déplacement serait très notable.

Si l'on ajoute à tout cela l'évolution différente dans les deux cas, le début des hydatides du foie par une phase abdominale, l'irradiation douloureuse vers l'épaule droite, les troubles digestifs spéciaux, on aura les principaux éléments d'un diagnostic différentiel, toujours difficile cependant[1].

Dans des faits rares, et d'une interprétation encore plus obscure, le kyste peut évoluer au niveau de la face supérieure du lobe gauche du foie, et simuler ainsi un *épanchement de la plèvre gauche*. L. Galliard[2], qui en a observé deux cas, sans autopsie, il est vrai, donne comme signes principaux « la continuité de la tumeur intra-thoracique avec le lobe gauche isolément hypertrophié d'un foie qui n'a pas basculé, qui n'a pas subi de refoulement en masse, et dont le lobe droit a conservé son volume normal ».

IV

Une fois arrivé à la période d'état, le kyste, s'il n'est pas arrêté dans son développement par un travail d'involution spontané ou provoqué, continue plus ou moins lentement à s'accroître, jusqu'au jour où, fatalement, il arrive à s'ouvrir au dehors ou dans l'un des organes voisins.

Cette déhiscence du kyste peut dans quelques cas, nous le verrons, être *aseptique*. Le plus souvent elle est précédée et préparée par *la suppuration*.

Celle-ci, quels que soient le siège et le volume du kyste, s'annonce par l'ensemble des signes qui constituent le syndrome des suppurations profondes: petits frissonnements répétés, fièvres à paroxysmes vespéraux et résistant à la quinine, poussées sudorales, altération des traits et aspect terreux et blême de la face, amaigrissement, diarrhée fétide, leucocytose présuppurative; en même temps, la tumeur devient douloureuse à la pression, lancinante, empâtée; les veines superficielles de la région se dilatent, tout annonce que le kyste est devenu un véritable accès phlegmoneux.

Souvent ce syndrome de la suppuration kystique est précédé, annoncé, pourrait-on dire, par une modification locale, la douleur: le kyste *devient douloureux* alors que pendant longtemps il était resté indolent. C'est là un signe important, qui semble répondre à la *périkystite* infectieuse dont nous verrons bientôt le grand rôle dans la pathogénie de la suppuration kystique. Tout kyste hydatique du foie douloureux spontanément ou à la pression doit donc être tenu pour suspect d'infection imminente ou déjà en voie de réalisation.

Le mécanisme de ces suppurations hydatiques du foie était resté très obscur, et l'on ignorait comment ces cavités closes de toutes parts pouvaient s'infecter, quels microbes pyogènes y contribuaient, par quelles voies anatomiques se faisait leur apport. Tout restait donc à faire pour la bactériologie des kystes

(1) La méthode des *pesées quotidiennes* (A. Chauffard) peut également servir au diagnostic différentiel. L'épanchement pleurétique est de poids plus variable, et surtout plus rapidement ascensionnel que le kyste hydatique.

(2) L. Galliard. *Bull. soc. méd. des hôp.*, 1889, p. 109.

hydatiques du foie. Un travail récent, que nous avons fait en commun avec F. Widal[1], est venu combler quelques-unes de ces lacunes, et nous a donné les résultats suivants :

Nous avons d'abord vérifié l'état aseptique normal du liquide hydatique, recueilli soit par ponction, soit même à l'autopsie : *pas de microbes* dans le liquide eau de roche, ni même, comme dans un cas cité plus haut, dans les liquides albumineux, troubles et un peu colorés.

Mais ce liquide hydatique, *normalement aseptique*, constitue à lui seul un *milieu de culture* favorable pour les différents microbes pyogènes. Si l'on ensemence comparativement, et dans des conditions identiques de provenance et de température, des tubes de bouillon peptonisé et de liquide hydatique avec du staphylocoque doré, du streptocoque, du bacterium coli commune, du bacille typhique, on voit ces divers microbes donner de belles cultures dans les deux milieux, quoique un peu plus tardivement dans les tubes de liquide hydatique.

Si l'infection des kystes est, en somme, l'exception, c'est que la membrane hydatique, même dans les vésicules à paroi mince et pellucide, est d'*une imperméabilité absolue vis-à-vis des microbes*, elle les arrête comme un filtre parfait. L'expérience suivante le démontre : de petites vésicules transparentes sont plongées dans des tubes de bouillon peptonisé que l'on ensemence en même temps avec du staphylocoque doré, ou du streptocoque, du micrococcus prodigiosus, du bacterium coli commune; culture abondante dans le bouillon; au bout de dix jours, les vésicules sont retirées, passées rapidement au sublimé et lavées à l'eau stérilisée; leur contenu, aspiré aseptiquement, est ensemencé dans une série de tubes de bouillon et mis à l'étuve; aucun germe ne se développe.

En revanche, la membrane hydatique laisse facilement dialyser dans la vésicule les substances solubles ambiantes : fuchsine, violet de méthyle, sulfate de cuivre, iodure de potassium, *sublimé*. On comprend toute l'importance de ce dernier fait : il apporte la preuve expérimentale qu'une certaine quantité de solution de sublimé, injectée et abandonnée dans la poche mère d'un kyste hydatique, peut par diffusion dialytique imprégner les vésicules filles, et exercer ainsi sur elles son action parasiticide.

Même dialyse facile pour *certains produits solubles d'origine microbienne*, tels que la pyocyanine, et même pour certaines substances colloïdes, telles que la *sérine de l'urine brightique*, résultat doublement intéressant. On sait, en effet, d'après les lois de Graham, que les substances colloïdes ne traversent que lentement, et en faible proportion, les membranes dialysantes. D'autre part, étant donné que le liquide hydatique normal n'est pas albumineux, on aurait pu supposer qu'il ne s'agissait là que d'un phénomène purement physique, relevant des lois habituelles de la dialyse.

Ces données fondamentales une fois établies, on doit forcément conclure que la suppuration ne peut envahir la poche kystique que si les parois de celle-ci ont été au préalable fissurées, ou altérées par *une périkystite suppurative*. Pas de germes microbiens dans une poche hydatique intacte.

L'infection intra-kystique ne peut donc être que secondaire, précédée, préparée, par un processus de suppuration périkystique, et c'est au niveau de la

(1) A. Chauffard et F. Widal. Recherches expérimentales sur les processus infectieux et dialytiques dans les kystes hydatiques du foie. *Bull. soc. méd. des hôp.*, 17 avril 1891.

capsule conjonctive qui entoure l'hydatide, dans cette couche si riche en gros vaisseaux biliaires et sanguins, que se fait l'apport pyogène. Sous l'action de cette périkystite suppurative, la membrane hydatique perd ses moyens normaux de nutrition, elle meurt, et devient sèche, grenue, jaunâtre, et surtout cassante; l'infection intra-kystique devient ainsi réalisable, à la faveur du moindre traumatisme, ou des progrès seuls de la lésion. Exceptionnellement, le kyste infecté peut devenir à la fois suppuré et gazeux, par colibacillose dans un cas de Gilbert et E. Weil, et par un processus analogue à celui qui se produit dans certaines pleurésies purulentes et forme les pyo-pneumothorax spontanés.

On pourrait donc grouper sous trois chefs la série des états bactériologiques possibles de l'hydatide :

1° *État vivant et aseptique de l'hydatide* (liquide en général limpide et non albumineux).

2° *Nécrose aseptique spontanée* (mort naturelle de l'hydatide et transformations régressives).

3° *Nécrose septique*, avec ses deux phases d'infection périkystique et intra-kystique.

Il est probable que dans les kystes hydatiques suppurés les divers microbes pyogènes pourront être rencontrés [1], puisque, pour tous, le liquide hydatique constitue un milieu favorable. Mais les examens bactériologiques font à peu près défaut sur ce point. Dans le seul cas de ce genre que nous ayons pu examiner, le pus, examiné sur lamelles et par cultures, *ne contenait pas de microbes*. Réexaminé six semaines plus tard, au moment de la laparotomie, et alors que l'abcès avait notablement grossi, le pus était encore stérile.

C'est à cet état aseptique du pus hydatique qu'il faut attribuer sa faible virulence, souvent constatée par les chirurgiens; on a pu le voir pénétrer dans les cavités pleurale et péritonéale, sans qu'il y eût infection de la séreuse.

C'est là une particularité d'autant plus curieuse à signaler que nous l'avons déjà notée, au cours des grands abcès du foie. Le pus hépatique semble perdre très rapidement sa virulence, passer à l'état de pus sans microbes.

Reste une dernière question à se poser, la *voie d'apport* des germes pyogènes. Ici, nous ne possédons encore que des présomptions cliniques.

La voie biliaire, comme l'a supposé Dupré [2], est probablement la plus fréquente, et l'infection périkystique se produit par angiocholite ascendante. Mais l'infection par la voie sanguine est également possible, et Letulle [3] a cité un cas de suppuration kystique secondaire à un phlegmon péri-amygdalien.

A ce point de vue, la thèse d'un de mes élèves, Raffi [4], apporte quelques documents intéressants. Partant non de l'analyse bactériologique (les faits étudiés faisant actuellement encore à peu près défaut), mais de l'étude clinique et nécroscopique des faits déjà publiés, Raffi a cherché par quelles voies les infections pouvaient gagner les kystes hydatiques du foie, et distingue des faits ressortissant à l'infection par voies sanguine, biliaire, lymphatique, enfin par

[1] Dans un cas de G. Moré, de kyste hydatique du foie suppuré consécutivement à la fièvre typhoïde, le pus ne contenait pas de bacilles d'Eberth, mais cinq espèces de microbes, dont deux pyogènes, les staphylococcus aureus et cereus. (*Il Morgagni*, novembre 1891.)

[2] E. Dupré. *Les infections biliaires*. Thèse de Paris, 1891, p. 127.

[3] Letulle. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 avril 1891.

[4] A. Raffi. *De la pathogénie clinique de la suppuration des kystes hydatiques du foie*. Thèse de Paris, 1891.

inoculation opératoire. Or son relevé, portant sur 46 cas complets, donne le pourcentage suivant : infection par la voie biliaire dans plus de la moitié des cas, soit 58,7 pour 100; par la voie sanguine, 8,7 pour 100; par la voie lymphatique, 6,5 pour 100; par ponction septique, 26 pour 100.

Cette dernière cause de suppuration doit disparaître à mesure que les médecins deviendront, eux aussi, aseptiques; mais elle est malheureusement intervenue dans un grand nombre de cas.

Raffi a également tiré des faits qu'il a recueillis une conclusion importante : c'est que les chances de guérison pour un kyste hydatique du foie suppuré sont variables, *suivant que l'infection de celui-ci a été ou non précédée de périkystite* : dans les cas de kyste contaminé par ponction septique, par inoculation microbienne directe, la guérison a été obtenue dans 66,6 pour 100 des cas; dans les autres cas, au contraire, cas où la périkystite a précédé l'infection kystique proprement dite, la proportion des guérisons n'a été que de 20,6 pour 100.

Après ponction aseptique, un kyste peut suppurer, et donner un pus colibacillaire. Il est probable que, dans les cas de ce genre, la ponction a déterminé, par décompression brusque, la rupture d'un canal biliaire adjacent et préalablement infecté, d'où infection secondaire du kyste (Quénu).

Quoi qu'il en soit du mode d'infection, une fois le kyste devenu phlegmoneux, il tend à s'ouvrir, et le pus se fera jour suivant l'une des trois directions évolutives que nous avons déjà étudiées.

A. L'ouverture antérieure, sur la paroi costo-abdominale, est une terminaison peu commune et relativement favorable. Le kyste vient pointer de plus en plus nettement, soit à l'épigastre, soit au-dessous des fausses côtes droites; les téguments s'empâtent, s'œdématient, deviennent d'un rouge sombre, adhèrent à la tumeur, et s'amincissent peu à peu. L'incision, qui constitue un véritable empyème de nécessité, donne issue à un flot de pus, mélangé à des débris de membranes; l'ouverture peut longtemps rester fistuleuse, si le kyste est volumineux et se vide mal.

De tels faits deviennent chaque jour plus rares, à mesure que l'intervention opératoire se fait plus précoce et plus décisive.

B. L'ouverture supérieure, intra-thoracique, est propre aux kystes de la convexité du foie. Elle est préparée par une série de lésions du diaphragme, de la plèvre et du poumon.

Le diaphragme, refoulé, coiffe la tumeur kystique. Tantôt il est simplement distendu et aminci, tantôt il cède en un point, subit une véritable éventration, et laisse le kyste pénétrer directement dans la cavité thoracique. Ses fibres s'atrophient, subissent la dégénérescence granulo-graisseuse. En même temps, les deux séreuses qui le tapissent s'enflamment : au-dessous du diaphragme, adhérences kysto-phréniques multiples; au-dessus, lésion de pleurésie sèche ou exsudative.

La cloison diaphragmatique peut même être le siège d'un véritable processus ulcératif, comme Peter, Galliard, en ont cité des exemples; presque toujours, alors, le kyste est suppuré.

Le poumon subit des lésions analogues à celles de la pleurésie à grand épanchement : il est refoulé, aplati contre le rachis, carnifié, ou épaissi par de la pneumonie interstitielle chronique.

Le cœur peut également être déplacé, jusque dans le 5e espace intercostal gauche (Dylion); il ne participe pas autrement au processus, car l'ouverture du kyste dans le péricarde est si exceptionnelle qüe l'on n'en compte guère que 5 cas de publiés.

Préparée par toute cette longue phase prémonitoire, l'ouverture intra-thoracique du kyste peut être précédée, comme signe avant-coureur, par une hémoptysie, par l'apparition subite d'une pleurésie droite, surtout par les signes généraux de la suppuration kystique.

Si l'ouverture se fait dans la plèvre droite, on aura tous les signes d'une pleurésie suraiguë, purulente, et *à épanchement immédiatement abondant*, avec tout son cortège de troubles fonctionnels et douloureux. C'est là une terminaison grave, qui, malgré l'empyème, ne permet qu'une évacuation souvent incomplète et difficile des hydatides.

Si la plèvre est oblitérée par une symphyse kysto-pulmonaire, c'est dans les bronches ou le poumon que s'ouvre l'ulcération ; ce mode de terminaison est assez fréquent, puisque, d'après Frerichs et Davaine, sur 84 cas, 39 fois l'ouverture s'est faite dans le thorax, dont 25 fois dans les bronches et le poumon, et 9 fois seulement dans la plèvre.

Après une période qui peut durer de quelques heures à quelques jours, de douleurs dans la poitrine, de dyspnée, de quintes violentes de toux, d'angoisse profonde, une *vomique* se produit brusquement ; en toussant, le malade rejette un flot de pus, mélangé de lambeaux de membranes, de petites vésicules que l'on a comparées à des grains de raisin sucés ; l'irruption peut être assez brusque et violente pour produire une suffocation presque immédiatement mortelle.

Dès la vomique rejetée, des signes cavitaires, ou amphoro-métalliques, se montrent dans toute la région auparavant mate et silencieuse, signes variables, suivant l'évacuation plus ou moins complète du liquide. Celui-ci peut rester purulent et chargé de débris membraneux, devenir sanguinolent, ou jaune d'ocre et teinté par la bilirubine, ou même d'un vert franchement biliverdique.

D'après Eichorst[1], cette rupture des kystes hydatiques suppurés donne lieu, même plusieurs jours avant qu'elle se produise, à une odeur spéciale de l'haleine et de l'expectoration, *odeur d'échinocoques*, aromatique, pénétrante, et qu'il a comparée à celle de la marmelade fraîche de prunes.

Une fois la fistule kysto-bronchique établie, bien des dangers menacent encore le malade : évacuation insuffisante, par étroitesse de l'ouverture, par rigidité des parois kystiques ; accidents de septicémie secondaire ; surtout gangrène pulmonaire due à l'intervention des germes saprophytes.

L'ouverture des kystes de la convexité dans la cavité thoracique constitue donc une terminaison des plus dangereuses, qu'il faut savoir prévenir et éviter.

C. L'*ouverture inférieure intra-abdominale* est assez fréquente pour qu'on en trouve dans Frerichs et dans Davaine 81 cas, dont 21 dans l'intestin ou l'estomac, et 10 dans le péritoine. Mais, ici, plusieurs catégories de faits doivent être distinguées :

1° Si le kyste est suppuré, après une phase prémonitoire de symptômes géné-

[1] Eichorst. *Zeit. f. klin. med.*, t. XVII, suppl., p. 27.

raux, le phlegmon kystique vient se vider spontanément, soit dans le péritoine avec tout le syndrome de la péritonite infectieuse suraiguë, soit dans l'estomac, avec une douleur locale intense, et des vomissements subits de pus et de débris membraneux, soit dans le côlon transverse, avec une douleur violente et une débâcle de liquide et de membranes. Cette dernière éventualité est la plus favorable, et conduit assez fréquemment à la guérison. Mais l'ouverture du kyste peut être, en pareil cas, insuffisamment large pour l'évacuation du contenu; une fistule hépato-colique s'établit, avec des alternatives de réplétion et de décharge de la poche.

L'ouverture intra-abdominale du kyste peut également se produire sans suppuration préalable, et c'est du liquide hydatique limpide, avec ou sans membranes, qui s'épanche dans le ventre.

Tantôt cette déhiscence semble spontanée, et ne relève que de la distension excessive subie par la poche, tantôt elle est provoquée par une chute, un coup, un traumatisme abdominal quelconque, un effort violent.

Les accidents qui en résultent sont très variables. Dans quelques cas, c'est une mort rapide, en quelques heures, avec des phénomènes de collapsus que l'on a longtemps attribués à la péritonite, et que nous verrons bientôt relever d'un processus tout différent, *l'intoxication.*

Plus souvent, après une douleur violente dans l'hypocondre droit, un état syncopal plus ou moins prolongé, on constate les signes physiques d'un épanchement liquide dans le ventre, dont la production soudaine coïncide avec l'affaissement de la tumeur hépatique.

Une éruption ortiée, dont Finsen a le premier signalé l'importance, achève de caractériser ce syndrome.

Les expériences de Kirmisson en 1883, de Korach en 1885, celles plus récentes rapportées par Mauny [1], ont démontré l'innocuité pour la séreuse péritonéale du liquide hydatique, pourvu qu'il soit aseptique. Même mélangé de bile, il reste bien toléré, ne provoque pas de péritonite, et peut se résorber assez facilement.

Cette terminaison n'est cependant pas sans danger, car les vésicules filles, les échinocoques évacués dans la cavité péritonéale, peuvent y conserver leur vitalité, y continuer leur évolution de croissance et de germination. Plusieurs centaines parfois (comme dans un cas de Rendu) de kystes hydatiques secondaires peuvent ainsi se développer librement dans le péritoine. Les thèses de Masseron, d'Albert (1887) en rapportent plusieurs exemples.

2° Dans une autre série de faits, c'est avec les voies biliaires que s'établit la communication du kyste. Toujours par le même processus de distension de la poche, de compression, puis de perforation ulcéreuse des voies biliaires, le kyste arrive à communiquer directement avec la vésicule biliaire, le cholédoque, le canal hépatique, ou un des gros troncs biliaires intra-hépatiques.

Comme conséquence, mélange de la bile avec le contenu du kyste, aspect jaune ou brun foncé du liquide, purulent ou non; l'examen microscopique y montre la présence de cristaux de cholestérine et de bilirubine. De plus, si l'on pratique la laparotomie, constatation de canaux biliaires béants à la surface interne du kyste, et production d'une fistule biliaire.

La bile a-t-elle, au moins, une action parasiticide utile, peut-elle tuer l'hyda-

(1) Mauny. *Ruptures intra-péritonéales des kystes hydatiques du foie.* Thèse de Paris, 1891.

tide? Leudet, dès 1853, Dolbeau en 1856, l'ont soutenu; Voisin fit même dans un cas, et avec succès, des injections de bile de bœuf.

Mais, à côté de ce bénéfice éventuel, de nombreux dangers accompagnent la communication kysto-biliaire.

L'un de ces dangers est tout mécanique : le kyste se rompt dans les voies biliaires, et déverse par leur canal son liquide dans l'intestin ; mais qu'une vésicule fille s'engage, à son tour, dans le tractus biliaire, elle s'y enclave, prend une forme olivaire, détermine d'abord une *colique hépatique* violente et plus ou moins prolongée, puis, si son cheminement s'arrête, tout le syndrome de *l'ictère chronique par obstruction* avec ses multiples conséquences.

D'autre part, cavité kystique et tractus biliaire peuvent s'infecter l'un l'autre; le kyste suppuré se compliquera ainsi d'angiocholite purulente, ou, inversement, les canaux biliaires serviront de voies d'envahissement ascendant pour les germes pyogènes d'origine intestinale.

On voit que, si la guérison spontanée peut être le résultat de l'ouverture du kyste dans les voies biliaires, bien plus nombreux sont les risques qui peuvent en résulter.

Nous ne citerons que pour mémoire les cas d'ouvertures de kytes hydatiques dans la veine cave inférieure, les voies urinaires, etc.

V

Après cette étude clinique, on comprend que nous ne puissions reprendre en détail les difficultés si nombreuses que peut présenter le **diagnostic** des kystes hydatiques du foie. Nous avons vu ceux-ci réaliser tantôt une affection purement hépatique, tantôt une tumeur abdominale, tantôt une lésion intra-thoracique. Chaque cas particulier demanderait une discussion trop complexe pour que l'on puisse y revenir ici.

Une des questions les plus délicates à résoudre est celle-ci : le kyste hépatique est-il *solitaire* ou *multiple*? Dans la grande majorité des cas, il n'existe qu'un kyste ; mais il faut toujours compter avec la possibilité des kystes multiples.

J'ai observé deux faits de ce genre. Dans l'un, opéré plus tard par Polaillon, l'examen clinique m'avait fait reconnaître six kystes distincts, dont un pédiculé et sous-hépatique : l'opération vérifia le diagnostic et décela, en outre, une vingtaine de kystes pédiculés, appendus en stalactites à la face inférieure du foie [1].

Dans un autre cas, opéré à Cochin par Schwartz [2], le diagnostic de kystes multiples avait été également porté, et cinq, gros comme des mandarines, furent en effet constatés et guéris par laparotomie.

Dans ces deux faits, les différents kystes semblaient à peu près contemporains, et dus probablement à une même infestation.

Le diagnostic de kystes multiples ne peut guère être porté que par *constatation directe*, au moyen de la palpation et de la radiographie ; ou par *contraste trop grand* entre le volume du kyste directement constaté et le volume d'ensemble ou la déformation du parenchyme hépatique. Il implique nécessairement la laparotomie comme seule méthode possible du traitement, et encore

(1) Communication orale du Dr F. Ramond.
(2) Schwartz. *Soc. de chir.*, 3 avril 1901.

n'est-on jamais assuré, au cours de l'opération, de ne pas laisser passer inaperçu un petit kyste en évolution.

Le **pronostic** ressort également de tout ce que nous avons déjà vu ; toujours sérieux, à cause des mille dangers qu'il comporte, il s'aggrave encore par la possibilité d'un nouvel accident que nous allons étudier à propos du traitement, l'*intoxication hydatique*.

Le **traitement** des hydatides du foie pourrait prêter à de bien longs développements, si l'on voulait passer en revue et discuter les innombrables méthodes qui ont été proposées.

Mais, de ces méthodes, qui toutes visent le même but, la mort de l'hydatide, beaucoup n'ont plus qu'un intérêt historique, et ne sauraient nous retenir. Il en est ainsi du traitement interne par l'iodure de potassium ; du procédé d'ouverture par la méthode de Récamier ; de l'acupuncture de Trousseau ; de l'électrolyse, préconisée en 1870 par Fagge et Durham ; de la ponction simple de Jobert de Lamballe.

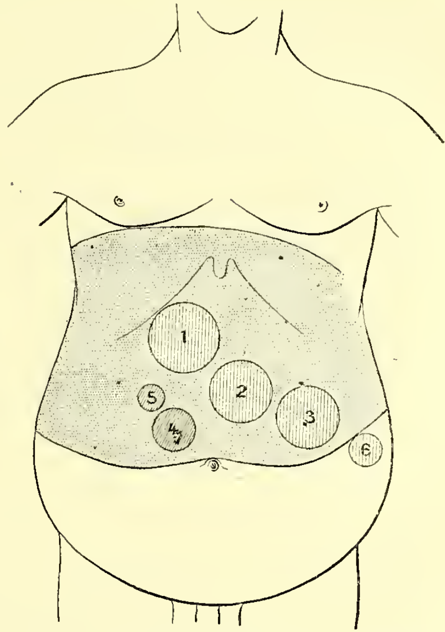


Fig. 20. — Kystes hydatiques multiples du foie. (Figure demi-schématique.)
Le kyste 2 donne un frémissement hépatique très net, le kyste 3 un frémissement plus obscur ; les kystes 4 et 5 sont profonds ; le kyste 6 est sous-hépatique et flottant.

Nous ne ferons de même que mentionner les ponctions avec gros trocarts et sondes à demeure, récemment encore adoptées par Verneuil, par Terrillon.

Une fois le diagnostic de kyste hydatique du foie posé, l'existence et le siège probable de la poche reconnus, on devra, sauf en cas d'intervention radicale urgente, adopter la ligne de conduite que voici :

1° Recourir à la méthode la plus simple, la moins dangereuse pourvu qu'elle soit strictement aseptique, *la ponction aspiratrice*. Non seulement le diagnostic se trouve ainsi confirmé, mais de plus la guérison peut être obtenue, comme Dieulafoy l'a montré, dès 1872, par de nombreux exemples. D'après lui, c'est même *dans les deux tiers des cas* qu'une seule ponction suffirait à la guérison.

La ponction doit être pratiquée avec une aiguille assez fine (n° 2 de l'aspirateur Dieulafoy), désinfectée dans l'eau bouillante, et flambée au moment de s'en servir ; les mains de l'opérateur, la région opératoire, seront savonnées, puis soigneusement brossées avec la liqueur de Van Swieten ; la ponction sera faite franchement, au point culminant de la tumeur ; elle sera *évacuatrice*, et enlèvera tout le liquide contenu dans la poche kystique. Après la ponction, pansement occlusif et antiseptique, repos absolu du malade pendant au moins vingt-quatre heures.

La guérison pourra ainsi être obtenue dans deux circonstances différentes : *A. L'hydatide était morte* ; le liquide évacué n'a plus aucune raison de se

reproduire. Malheureusement, cette mort de l'hydatide, nous n'avons pas de critérium certain pour la reconnaître, sans quoi il y aurait une véritable équation entre l'*hydatide morte et aseptique et la ponction aspiratrice*. Tout au plus l'état fortement albumineux du liquide donne-t-il des présomptions de vitalité hydatique faible ou éteinte.

B. L'hydatide vivante est tuée par la ponction; elle s'affaisse, perd sa vitalité, ne reproduit plus son liquide. Cette éventualité heureuse ne pourra être reconnue qu'en constatant que la guérison apparente post-opératoire est devenue définitive. Et, pour cela, un délai assez prolongé, de plusieurs mois au moins, est nécessaire. Ce n'est qu'après une longue observation du malade qu'on a le droit de le considérer comme guéri.

Les chances de succès sont d'autant plus grandes que le kyste est plus jeune, moins volumineux, que sa paroi fibreuse est plus souple et plus mince, et permet mieux l'affaissement de la poche. Dans les gros kystes intra-thoraciques à parois rigides, la ponction brusque peut être dangereuse en donnant lieu à des accidents de congestion pulmonaire aiguë [1], avec fièvre, expectoration sanguinolente, cyanose et mort.

Si la guérison n'est pas obtenue en une seule ponction, devra-t-on récidiver, et dans quelles limites? Sans doute, on a pu ne réussir dans certains cas qu'à force de ponctions successives (jusqu'à 500); nous ne croyons pas qu'une telle persévérance soit indiquée.

Mais, avant de continuer cet exposé, il faut ouvrir ici une longue parenthèse, consacrée à l'étude de certaines complications très curieuses de la ponction, récemment étudiées; elles méritent de former un chapitre à part.

VI

Deux sortes d'accidents semblent, dans quelques cas, imputables à la ponction aspiratrice.

Elle peut, à titre exceptionnel, il est vrai, déterminer la *mort subite*, par un phénomène d'inhibition nerveuse, d'arrêt réflexe du cœur. L'élément psychique entre si bien ici en ligne de compte, comme pour la thoracentèse, que la mort a pu survenir avant même que l'aiguille eût pénétré dans la cavité du kyste.

Mais si ces faits malheureux sont plus justement imputables aux réactions nerveuses du malade qu'à la méthode elle-même, il n'en va pas ainsi pour toute une série d'accidents singuliers dont il nous faut étudier les formes cliniques et la pathogénie.

Une ponction aspiratrice régulière, aseptique, est pratiquée; le liquide retiré est aseptique. Quelques heures après, une éruption ortiée aiguë, généralisée et éphémère, se produit. Voilà le cas le plus simple.

Mais, en même temps que l'urticaire, des accidents très variés peuvent se présenter; Achard [2] en a donné une bonne description. Tantôt ce sont les signes de collapsus qui dominent, avec de l'hypothermie, des nausées, des vomissements, une dyspnée que rien du côté des poumons n'explique. Parfois la fièvre s'allume, peut monter jusqu'à près de 40 degrés, et durer de trois à

(1) L. Galliard. Contrib. à l'étude des kystes hydat. de la convexité du foie. *Arch. gén. de méd.*, avril 1890.
(2) Achard. *Arch. de méd.*, octobre 1888.

quatre jours, accompagnée du syndrome de l'embarras gastrique fébrile. Ou bien une sensibilité diffuse et superficielle du ventre, du météorisme, de la petitesse et de l'accélération du pouls, simulent la péritonite, bien que l'évolution ultérieure des accidents montre qu'il ne s'agit là que de *péritonisme*.

Ainsi, immédiatement après une ponction régulière, et avec ou sans urticaire, apparition brusque et transitoire d'accidents polymorphes bizarres, très inquiétants souvent comme apparence symptomatique, mais qui, dans la règle, se terminent bientôt par la guérison.

Mais dans des cas heureusement exceptionnels les accidents peuvent être terribles, mortels parfois en quelques instants, comme dans les faits de Moissenet, de Martineau, de Chauffard [1]. Dans ce dernier cas, après ablation de 10 centimètres cubes de liquide, le malade fut pris subitement d'une angoisse profonde, de prurit cutané, d'accidents épileptiformes, de collapsus cardiaque suraigu. Au bout de dix minutes le pouls radial n'était plus perceptible, et la mort survenait environ vingt-cinq minutes après la ponction.

Dans tous ces cas si dramatiques, ainsi que l'a montré Dieulafoy [2], on n'avait retiré qu'une minime quantité de liquide, et la pression intra-kystique était restée très élevée. Il faut donc, suivant le précepte de Dieulafoy, renoncer absolument à ces petites ponctions, et n'attaquer le kyste que pour le vider *à fond*, aussi complètement que possible.

En général, ce n'est que la première ponction qui détermine ces accidents, alors qu'une agression thérapeutique différente peut les faire reparaître. A cet égard, le cas suivant de Jaccoud [3] est bien typique : sur le même malade, en février, ponction et urticaire; en juillet, ponction sans accident; en septembre, électro-puncture et urticaire; en octobre, électro-puncture sans accident.

Pour expliquer ces phénomènes singuliers, il convient de faire intervenir plusieurs facteurs.

a. La *toxicité du liquide hydatique*, malgré les expériences négatives faites par Vidal, par Kirmisson, chez le lapin, le chien, le cobaye, a pu être constatée dans certains cas. Après une ponction suivie de collapsus et d'urticaire, Roy a pu, par injection péritonéale du liquide hydatique, tuer deux cobayes; chez un autre cobaye, l'injection intra-veineuse du même liquide a déterminé de la polypnée et de la tachycardie; chez un chien, une dose de 66 centimètres cubes, injectée en plusieurs fois dans les veines, a fait tomber la pression sanguine, avec ralentissement du cœur et de la respiration.

Chez l'homme, Debove [4] a pu donner la démonstration expérimentale très élégante de l'action directement provocatrice du liquide hydatique sur l'urticaire. Du liquide transparent, aseptique et filtré, est introduit sous la peau avec la seringue de Pravaz; rapidement, une éruption ortiée typique, généralisée ou locale, peut survenir. C'est là, il est vrai, une réaction inconstante, qui a souvent fait défaut dans des expériences analogues; plusieurs fois, j'ai essayé sans succès de la reproduire.

La nature chimique de ce poison hydatique est encore peu connue, mais il

[1] A. Chauffard. *Sem. méd.*, 8 juillet 1896.
[2] Dieulafoy. *Clin. méd. de l'Hôtel-Dieu*, 1898-1899, p. 192.
[3] Jaccoud. *Clin. méd. de la Pitié*, 1884-1885. p. 127.
[4] Debove. *Soc. méd. des hôp.*, 9 mars 1888.

s'agit bien probablement d'une ptomaïne, analogue à la mytilotoxine des moules vénéneuses. Cette hypothèse peut s'appuyer sur les recherches de Mourson et de Schlagdenhauffen, qui, en 1882, ont démontré dans le liquide des kystes hydatiques du mouton l'existence de quantités variables de ptomaïnes; celles-ci seraient dues au dédoublement des matières albuminoïdes du liquide, et se réduiraient au minimum dans les liquides limpides et non albumineux.

D'après ces auteurs, la toxicité serait en rapport direct avec le développement des hydatides; pendant les périodes d'activité vitale et reproductrice du parasite, liquide louche, albumineux, et très toxique; dans l'hydatide morte ou stationnaire, liquide clair, sans albumine ni toxicité. Ces données, contraires à l'opinion devenue classique de Gubler, ne doivent être, pour les hydatides de l'homme, admises que sous bénéfice d'inventaire.

Les recherches chimiques récentes de Viron (1) ont montré que si, dans le liquide hydatique retiré soit de l'homme, soit des animaux, l'existence de la sérine est exceptionnelle, on y trouve assez fréquemment une substance albuminoïde possédant les réactions chimiques caractéristiques des propeptones.

Le même auteur a pu isoler des liquides hydatiques du poumon une substance albuminoïde spéciale se rapprochant des *toxalbumines* par ses réactions chimiques, et aussi par ses propriétés physiologiques. Celles-ci sont des plus énergiques : « Injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse d'un cobaye, la solution stérilisée de cet albuminoïde (2 centigrammes pour 2 centimètres cubes d'eau stérilisée) détermine une réaction inflammatoire très vive, et l'animal meurt rapidement. A l'autopsie, indépendamment de l'inflammation locale, on observe un épanchement séreux dans le péritoine et une congestion intense des reins; le liquide recueilli dans la vessie est très foncé, et renferme une proportion notable d'albumine. Quelques gouttes d'une solution contenant 1 centigramme de ce principe actif pour un centimètre cube d'eau, déposées sur la conjonctive d'un lapin déterminent rapidement une irritation profonde, 18 heures après la cornée est perforée, un liquide purulent s'écoule du globe oculaire, et l'animal succombe le cinquième jour. La même expérience répétée sur l'œil d'un cobaye avec cette solution préalablement portée à l'ébullition détermina une légère conjonctivite qui disparut quelques jours après. »

Voilà donc la toxicité du liquide hydatique bien établie, et attribuable certainement à une de ces toxalbumines d'origine parasitaire dont le rôle pathogène ressort avec évidence de tant de travaux récents. Si cette toxicité est variable, comme l'indique la clinique, c'est que les matières albuminoïdes contenues dans les liquides hydatiques peuvent elles-mêmes différer beaucoup, en quantité probablement, et surtout en qualité.

Il est par contre des faits dans lesquels ni l'analyse chimique ni l'expérimentation ne permettent de déceler dans le liquide hydatique une toxicité que les accidents cliniques auraient fait supposer *a priori* devoir être très élevée. C'est ce qui est arrivé pour le cas mortel que j'ai publié; chimiquement et expérimentalement le liquide n'était pas toxique. Il faut donc supposer que, pour certains cas au moins, la toxicité est non pas *absolue* mais *relative*, subordonnée à des réactions nerveuses individuelles, comparable aux accidents que, chez certains

(1) L. Viron. *Arch. de méd. expér.*, janvier 1892, p. 136.

sujets exceptionnels, provoquent les doses les plus minimes de mercure, d'antipyrine, de quinine, etc....

b. L'*absorption* du liquide hydatique produit les mêmes effets, quelle que soit sa voie anatomique; on a vu ainsi l'urticaire succéder à la ponction d'un kyste hydatique de la cuisse (Wolff). Le plus souvent, pour les hydatides du foie, c'est par le péritoine que s'absorbe le liquide, qui continue à sourdre après la ponction. Mais on a vu la réaction ortiée accompagner la pénétration dans une veine hépatique de l'aiguille aspiratrice (Bouchard) ([1]).

c. Le *système nerveux*, enfin, intervient et dirige même, jusqu'à un certain point, le processus éruptif; témoin un cas d'urticaire unilatérale droite signalé par Dieulafoy.

Ainsi, toxicité possible du liquide hydatique (Debove), absorption accidentelle de ce liquide, réaction nerveuse spéciale, telles sont les trois conditions génératrices des accidents toxiques ou éruptifs qui peuvent suivre la ponction des kystes hydatiques du foie.

Si ceux-ci ne sont ni assez fréquents, ni en général assez graves pour faire renoncer à la méthode aspiratrice, ils n'en doivent pas moins commander une grande prudence opératoire; ne pas malaxer le kyste au moment de la ponction; ne faire celle-ci que complètement évacuatrice, et, après, tenir le malade au repos absolu pendant au moins 24 heures : telles sont les règles de pratique qu'on ne doit jamais négliger.

VII

Si la ponction aspiratrice simple ne suffit pas à tuer l'hydatide et à procurer la guérison, on doit recourir à une méthode plus active, qui, bien que toute récente, a déjà fait ses preuves, la méthode des injections parasiticides.

Déjà, il y a une trentaine d'années, on avait employé dans ce but les injections de bile de bœuf, de teinture d'iode iodurée. Les progrès modernes de l'antisepsie nous offrent aujourd'hui des agents moins dangereux et d'une efficacité plus certaine.

En 1884, Mesnard (de Bordeaux) obtenait la guérison d'un kyste suppuré en le lavant avec de la liqueur de Van Swieten.

Le même agent, employé il est vrai de façon toute différente par ces deux auteurs, donnait également des succès à Baccelli en 1887, à Debove en 1888.

Depuis lors, les succès se sont multipliés, avec des variantes dans les procédés opératoires et le choix de l'antiseptique. Voici, croyons-nous, ce qu'il convient de faire :

a. Si le kyste est non suppuré, s'il paraît être uniloculaire et pouvoir se vider facilement, on ponctionne, on évacue tout le liquide kystique, puis on le remplace par une quantité notablement moindre d'une solution antiseptique, qu'on retire par aspiration au bout d'une dizaine de minutes.

Si, comme le propose Debove, on emploie la liqueur de Van Swieten, on ne devra jamais en injecter plus d'une centaine de grammes, et, après l'avoir retirée, on lavera très soigneusement à deux reprises la cavité kystique avec de l'eau stérilisée par l'ébullition, et salée.

([1]) La mort subite peut, dans des cas exceptionnels, être la conséquence de l'ouverture du kyste dans les voies biliaires, par intoxication d'origine intestinale, comme cela s'est produit chez un de mes malades. (F.-X. Gouraud et F. Rathery. *Bull. Soc. anat.*, 1901, p. 507.)

Mais, même avec ces précautions, le sublimé est un agent dangereux à manier, et qui expose toujours à de graves complications. Juhel Rénoy, Merklen, l'ont vu amener toute la série bien connue des accidents toxiques qui lui sont propres, stomatite légère ou grave, fièvre, vomissements, diarrhée profuse, et même albuminurie.

Il sera donc toujours plus prudent d'employer soit la solution du sulfate de cuivre à 5 pour 100, également essayée par Debove, soit l'eau naphtolée sursaturée, qui m'a donné un beau succès en 1889, et qui depuis n'a pas donné de moins bons résultats à Juhel Rénoy et à Merklen.

b. Si le kyste, non suppuré, contient de nombreuses vésicules filles, et ne se vide qu'incomplètement par la ponction, la méthode précédente n'est plus applicable, puisque son action serait limitée à la vésicule seule ponctionnée.

C'est ici que le procédé de Baccelli trouve son indication; ponction aspiratrice, évacuation du liquide contenu dans la vésicule ponctionnée, puis injection, et abandon dans la cavité kystique d'une petite quantité (20 centimètres cubes) de liqueur de Van Swieten. On emploiera celle-ci acidifiée suivant la formule de Laplace, de façon à la rendre plus diffusible en empêchant la combinaison insoluble du sublimé et des matières albuminoïdes. De proche en proche, par diffusion de voisinage, la solution mercurielle ira atteindre et tuer les vésicules filles; sa petite quantité mettra à l'abri des accidents toxiques.

Quel que soit celui de ces deux procédés qui aura été employé, si l'on voit la tumeur hépatique ne plus se reproduire, ou rétrocéder et disparaître, on aura le droit, après nouvel examen du malade au bout de quelques mois ou d'un an, de considérer la guérison comme obtenue.

La méthode de Baccelli, outre son action curative, a l'avantage de prévenir l'infection kystique. A ce point de vue, le sublimé mérite assurément la première place. D'après les expériences de A. Chauffard et F. Widal, pour empêcher toute germination pyogène dans un kyste hydatique contenant 2 litres de liquide, il faudrait environ 36 grammes de liqueur de Van Swieten.

Pour l'acide phénique, les doses nécessaires seraient trop élevées pour pouvoir sans danger être utilisées dans la pratique.

Pour le naphtol β, le liquide hydatique additionné au sixième d'eau naphtolée saturée laisse encore cultiver les germes pyogènes.

c. Si le kyste est suppuré, on peut encore essayer les lavages antiseptiques, mais les chances de succès sont bien moindres, et les dangers auxquels le malade est exposé de par sa collection purulente sont tels, que mieux vaut, croyons-nous, recourir aux méthodes chirurgicales.

Celles-ci constituent également l'intervention de choix, et même de nécessité, quand les méthodes que nous venons d'étudier ont échoué, ou que la délivrance immédiate et certaine est rendue obligatoire par le volume énorme du kyste, l'imminence d'une ouverture spontanée, ou les phénomènes de compression.

Plusieurs procédés opératoires ont été proposés; sans entrer dans leurs détails, nous dirons seulement que la voie abdominale est maintenant à peu près la seule suivie, et que l'on a renoncé aux opérations transpleurales avec ou sans résection costale.

Pour les kystes suppurés, la *marsupialisation* est la seule intervention possible, mais elle n'amène la guérison qu'au prix d'une longue suppuration, dans un délai de plusieurs mois.

Au contraire, les kystes aseptiques, même volumineux, peuvent guérir sans suppuration, en quelques semaines, et avec de bien moindres risques d'hémorragie secondaire ou de cholérragie, si l'on recourt au procédé du *capitonnage*, préconisé par Pierre Delbet (1).

VIII

A côté des kystes hydatiques à croissance endogène, que nous venons d'étudier, il nous reste à dire un mot d'une affection toute voisine, mais absolument exceptionnelle en France : ce sont les *kystes hydatiques alvéolaires* du foie (2).

Ici, le processus n'évolue pas dans la cavité d'un seul kyste plus ou moins fertile, mais on trouve une multitude de petites hydatides, disséminées ou réunies en grappes, et qui semblent dues à un bourgeonnement externe de la vésicule primitive, qui se reproduirait ainsi par *germination exogène*. A quel tænia correspond cette phase vésiculaire différente? Est-ce, comme l'a soutenu Klemm, au même tænia que pour les kystes vulgaires, ou, comme l'admet Vierordt (3), à un tænia spécial provenant du chien? C'est ce qui reste encore en question.

Les kystes alvéolaires sont du reste extrêmement rares, puisque Carrière, dans sa thèse de 1868, n'en a pu rassembler que 18 cas, auxquels depuis on pourrait tout au plus en joindre une trentaine. La plupart des faits proviennent du Wurtemberg, de la Bavière, de la Suisse, du Hanovre.

Anatomiquement, c'est surtout dans le lobe droit du foie que se développe la lésion. Dans le parenchyme hépatique, tout près souvent de la surface, on trouve une ou plusieurs tumeurs alvéolaires, creusées comme des éponges, par de petites cavités rondes ou ovoïdes. Ces logettes ont le volume de grains de raisin, ou même moins; elles peuvent, par leur régression, communiquer entre elles, et former ainsi des cavernes anfractueuses. Elles contiennent un liquide teinté de bile, ou colloïde, ou purulent.

Histologiquement, chaque alvéole est formé d'une couche fibreuse mal limitée, et, en dedans, d'une membrane hydatique. Dans le liquide alvéolaire, on peut souvent constater la présence d'échinocoques libres, ou de crochets.

Ce qui, outre leur germination exogène, achève de caractériser les kystes alvéolaires, et contribue beaucoup à leur gravité, c'est que, au lieu de constituer de simples productions isolées dans le parenchyme hépatique, ils ont une grande tendance à pénétrer dans les cavités vasculaires ; ils peuvent ainsi perforer et envahir les canaux biliaires, les branches portales ou sus-hépatiques, la veine cave inférieure elle-même, devenant ainsi le point de départ de graves complications mécaniques ou infectieuses.

L'*histoire clinique* des kystes alvéolaires est assez obscure pour que bien rarement un diagnostic exact ait pu être porté. Les symptômes les plus fréquemment relevés ont été une douleur sourde et profonde dans l'hypocondre droit, une tuméfaction du foie inégale, bosselée, en plaque, sans fluctuation ni frémissement hydatique, une hypertrophie assez notable de la rate. Dès que les

(1) Pierre Delbet. *Soc. de chir.*, 14 mars 1900.

(2) A. Passelt. Zur Pathol. des Echinococcus alveolaris der Leber. *Deut. Arch. f. klin. Med.* LXIII, 456-544.

(3) Vierordt. Die multilok. Echin. der Leber. Analysé in *Centr. f. klin. med.*, 1891, p. 294. — F. Broïdo. Nouvelles recherches sur la parasitologie des kystes hydatiques multiloculaires *Gaz. des hôp.*, 17 janvier 1901.

vaisseaux biliaires ou sanguins sont envahis, on constate un ictère souvent foncé et permanent (15 fois sur 18 cas, d'après Carrière), de l'ascite notée par Frerichs 7 fois sur 15 cas, de l'œdème des membres inférieurs; l'infiltration œdémateuse des téguments au niveau de l'hypocondre droit serait, d'après Niemeyer et Ott, un symptôme presque constant.

La maladie évolue comme la lésion, très lentement, et a pu atteindre jusqu'à onze ans de durée. Elle procède par alternatives de rémission et d'aggravation des accidents; elle se termine par la mort, soit avec des phénomènes de septicémie secondaire, soit par un état de marasme progressif.

La guérison n'a été jusqu'à présent obtenue que dans deux cas, dus l'un à Brunner [1], et l'autre à Bruns [2], par la résection ou le grattage du foyer alvéolaire et sa cautérisation, puis les pansements antiseptiques.

II

ACTINOMYCOSE HÉPATIQUE

Les localisations hépatiques de l'actinomycose [3] semblent toujours secondaires, que l'apport infectieux soit de provenance intestinale, ou que par voie artérielle il émane de lésions primitives plus lointaines. Ce sont, du reste, des faits assez rares, dont, en 1897, Aribaud n'a pu réunir que 30 exemples. Sur ces 30 cas, 20 fois les lésions étaient d'origine intestinale, 8 fois elles s'étaient développées par contiguïté, et 12 fois par métastase.

Rien de plus variable que l'état anatomique des foies actinomycosiques, suivant que la lésion est infiltrée et diffuse ou en foyers, suivant que son évolution a été plus ou moins aiguë.

Les foyers de propagation sont constitués par un mélange de lésions nécrotiques, d'hémorragies punctiformes et de traînées ou cavernes purulentes dans lesquelles on trouve les grains jaunes caractéristiques.

Les foyers métastatiques sont, d'après A. Poncet et L. Bérard, plus profonds, plus nombreux, et, de par les infections pyogéniques associées, ont plus de tendance à la suppuration franche.

Le siège de ces abcès par pyémie actinomycosique est le plus souvent portal ou périportal, avec thrombo-capillarite intra-lobulaire (Israël).

Dans certains cas, comme chez un malade de Langhans, la suppuration évolue sous le type *aréolaire*, et peut transformer une portion du parenchyme hépatique en une sorte d'éponge purulente.

Cliniquement, l'actinomycose hépatique peut évoluer avec la série des symptômes locaux et des troubles généraux qui caractérisent les abcès du foie (forme hépatique d'Aribaud); ou l'on ne constate que des signes assez mal définis d'infection gastro-intestinale, avec parfois propagation de voisinage à la plèvre, au poumon droit, au péricarde; ou enfin c'est une véritable pyémie qui évolue avec grands frissons, sueurs profuses, diarrhée, altération des traits, localisations douloureuses périphériques, fièvre à type intermittent irrégulier.

(1) Brunner. *Munch. Med. Woch.*, 1891, p. 509.
(2) Bruns. *Centr. f. chir.*, 1896, p. 983.
(3) G. Aribaud. *Actinomycose du foie*. Thèse de Lyon, 1897. — A. Poncet et L. Bérard. *Traité clinique de l'actinomycose humaine*. Paris, 1898, p. 293, et *Acad. de méd.*, 27 mars 1900.

C'est dire que le diagnostic de l'actinomycose hépatique ne sera guère possible que dans deux conditions : par constatation des grains jaunes typiques dans le pus hépatique, ou par survenance des accidents au cours d'une actinomycose déjà reconnue.

Le diagnostic d'actinomycose hépatique, une fois porté, imposerait à la fois un traitement ioduré et une intervention chirurgicale si elle est jugée possible.

III

En dehors des kystes hydatiques et de l'actinomycose, les parasites du foie de l'homme sont rarement observés, et d'importance clinique médiocre.

Nous ne citerons que pour mémoire les *amibes*, qui se rattachent à l'histoire des abcès dysentériques, et les *coccidies oviformes*, si communes dans le foie du lapin, et exceptionnellement rencontrées dans le foie humain.

La **bilharziose**, ou infestation par le *schistosomum hæmatobium* (1), peut envahir le rectum, les veines du gros intestin, la veine porte : les œufs du parasite, entraînés par le courant sanguin, s'arrêtent dans le réseau vasculaire du foie, et peuvent y provoquer une cirrhose légère (R. Blanchard).

La **distomatose** résulte de la présence dans les voies biliaires de la *douve hépatique*, ou *fasciola hepatica* de Linné.

Probablement par l'intermédiaire d'eaux contaminées, le parasite à l'état de cercaire arrive dans le tube digestif, perd sa queue, acquiert progressivement les caractères de la jeune douve hépatique, puis remonte dans les voies biliaires, se fixe sur leur muqueuse, où elle se nourrit du sang qu'elle puise dans les petits vaisseaux. Ainsi est créé un état d'anémie progressive, connu en médecine vétérinaire sous le nom de *cachexie aqueuse* du mouton, et dont une vingtaine de cas ont été observés chez l'homme (R. Blanchard). Des accidents angiocholitiques, par infection secondaire, peuvent se montrer; mais le diagnostic pathogénique n'est possible que dans des cas très exceptionnels, si par exemple le parasite tombe dans l'intestin et est évacué par les foies, comme chez un malade de Sagarra.

Tous ces faits de parasitose hépatique sont, en somme, très rares, encore mal connus, et à peu près étrangers à la pathologie européenne.

CHAPITRE XXVI

LES CANCERS DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES

Le titre seul de ce chapitre indique que, sous le terme générique de *cancer du foie*, on décrit des néoplasies hépatiques malignes dissemblables par leurs caractères anatomiques, leurs modes d'évolution histologique et clinique. Il n'y a donc pas *un* cancer, il y a *des* cancers du foie, et cette dissociation de

(1) R. Blanchard. *Traité de path. gén. de Bouchard*, t. II, p. 740.

faits longtemps confondus est un des progrès les plus récents de la pathologie hépatique.

Signalé en passant par les pathologistes du siècle dernier, le cancer du foie doit à Bayle et Cayol, en 1812, son premier essai de description, à Monneret, en 1855, une étude clinique sérieuse, et la séparation des cancers en primitifs et consécutifs, ou, suivant le terme actuellement en usage, secondaires.

Depuis, un grand nombre de faits ont été publiés que, pendant longtemps, on a rattachés, un peu de parti pris, au cancer secondaire; celui-ci, pour Vulpian, était même presque le seul à exister, et, quand on ne trouvait que le néoplasme hépatique isolé, on incriminait volontiers l'exactitude ou la rigueur de l'autopsie.

C'était là une erreur; le cancer primitif du foie existe incontestablement; bien qu'il soit assez rare, de très nombreux faits probants en ont été recueillis, et Gilbert [1] en a parfaitement indiqué les caractères principaux. Enfin, la belle monographie d'Hanot et Gilbert a donné des cancers du foie une description qu'on peut presque dire définitive, et qui va nous servir de guide dans cette étude.

La dichotomie des cancers hépatiques en primitifs et secondaires est capitale, et nous aurons constamment à comparer ces deux groupes de faits, pour apprendre à en faire la distinction à l'amphithéâtre aussi bien qu'au lit du malade.

I

Étiologie. — Le *cancer hépatique secondaire* est le plus fréquent des cancers secondaires, et peut succéder à la carcinose primitive d'un organe quelconque. Au premier rang des organes qui peuvent ainsi devenir infectants, il faut placer tous ceux qui donnent naissance aux radicules de la veine porte, l'estomac, le rectum, l'intestin, le pancréas, les voies biliaires; nous en verrons plus tard la raison; puis les organes génito-urinaires, les testicules, la prostate, l'utérus et les ovaires, le sein; les sarcomes du péritoine ou des os; exceptionnellement les cancers des reins ou du poumon.

Le cancer secondaire serait, d'après Hanot et Gilbert, environ huit fois plus fréquent que le primitif, et en additionnant ces deux groupes de faits, on voit que le cancer du foie dans son ensemble n'est primé comme fréquence que par les néoplasies malignes de l'estomac et de l'utérus.

L'étiologie du *cancer primitif* comporte toutes les obscurités des carcinoses viscérales en général. Nous ne trouvons guère que des causes assez banales : l'âge, au delà de 40 ans, rarement entre 30 et 40, exceptionnellement chez des sujets jeunes (11 ans dans un cas de Deschamps), ou chez des enfants (5 ans dans un cas de Wulff); le sexe n'a guère d'influence que pour la variété du cancer adénomateux avec cirrhose, plus fréquent chez les hommes, comme la cirrhose alcoolique dont il relève; l'hérédité, soit simplement hérédité cancéreuse, soit hérédité biliaire; le traumatisme.

[1] A. Gilbert. *Du cancer massif du foie.* Thèse de Paris, 1886. — Hanot et Gilbert. *Études sur les maladies du foie.* Paris, 1888; magnifique monographie des tumeurs du foie, aussi riche de documents que de belles planches histologiques. — W. Hale White. *Guy's Hospital Reports,* 1890, t. XLVII (dix cas de cancer primitif du foie).

Plus intéressante et plus spéciale est l'action des divers processus qui peuvent directement léser la cellule hépatique; c'est à ce titre que semblent intervenir quelquefois les traumatismes, plus fréquemment la lithiase biliaire, l'alcoolisme, l'impaludisme.

Rien de caractéristique, en somme, dans toute cette étiologie, et il en sera ainsi tant que le processus pathogénique intime des cancers nous restera inconnu.

Les **formes anatomiques** du *cancer primitif* se groupent, au point de vue macroscopique, en trois variétés : l'adénome du foie, ou cancer avec cirrhose; le cancer massif; le cancer nodulaire.

L'*adénome* doit être étudié avec la cirrhose alcoolique, dont il semble ne former qu'un épiphénomène. Si nous tenons à le rappeler ici, c'est qu'il constitue un des types les plus nets de transition entre les scléroses viscérales inflammatoires et les dégénérescences épithéliomateuses. Et il n'en va pas ainsi que pour le foie; Brissaud, Ménétrier, nous ont montré les rapports intimes qui unissent les polyadénomes gastriques avec la gastrite chronique et le cancer stomacal; de même pour certaines mammites chroniques et les épithéliomes intra-acineux; pour les glossites et les néoplasmes malins de la langue. Inflammations épithéliales, scléroses et cancers, voilà trois séries évolutives de lésions qui, dans le foie comme dans les autres organes, semblent bien souvent marcher de pair, sous l'influence commune des mêmes causes générales ou locales.

Des deux autres variétés de néoplasmes primitifs, il en est une qui est absolument caractéristique : c'est le *cancer massif* de Gilbert. Le foie qui en est atteint est gros, uniformément hypertrophié, sans bosselures ni saillies mamelonnées; son poids est très augmenté, et a pu, dans les cas extrêmes, s'élever jusqu'à 10 et même 20 livres. La surface de l'organe est lisse, d'aspect presque normal, et ce n'est qu'à la coupe que la lésion énorme du foie se trahit. On trouve alors, occupant tout le centre de l'un des lobes, du lobe droit le plus souvent, une masse volumineuse, d'un blanc plus ou moins grisâtre ou marbré, de consistance molle ou lardacée. Les bords de la néoplasie sont franchement délimités, et tranchent sur le parenchyme resté sain. Tantôt la masse cancéreuse arrive presque au contact de la capsule de Glisson, tantôt elle en reste séparée tout autour d'elle par une mince coque hépatique, c'est la variété pour laquelle Gilbert a proposé le nom de *cancer en amande*.

Autour de ce noyau central, primitif et d'une seule venue, peuvent se disséminer des noyaux secondaires, plus petits et manifestement plus jeunes. La propagation néoplasique dépasse même souvent les limites du foie, envahit les ganglions du hile ou la chaîne profonde de l'abdomen ou du thorax, ou se greffe par contiguïté sur la vésicule, le rein droit, le péritoine.... A noter l'absence habituelle de péri-hépatite et d'ascite.

Beaucoup moins typique est la variété *nodulaire* du cancer primitif du foie. Ici, l'organe est absolument modifié dans son aspect et sa forme; la surface est inégale et montre de nombreuses saillies mamelonnées, arrondies, sphéroïdales, ou déprimées et cupuliformes à leur centre; ces marrons cancéreux sont isolés ou cohérents, fermes au toucher ou ramollis à leur centre et comme fluctuants; leur substance est d'un blanc rosé, striée souvent de nombreux petits vaisseaux; leur délimitation est nette, et le tissu hépatique qui les circonscrit paraît sain,

ou congestionné. A la coupe, on découvre dans la profondeur de l'organe d'autres nodosités sphéroïdales, et présentant les mêmes caractères. La périhépatite et l'ascite sont fréquentes.

Dans le cancer massif et le cancer nodulaire, le tissu néoplasique ne diffère donc à l'œil nu que par sa répartition, son mode d'évolution, son plus ou moins de tendance à dégénérer. Mais les caractères objectifs de l'organe dans son ensemble sont tout différents : hypertrophie lisse dans un cas, inégale et mamelonnée dans l'autre variété.

Le **cancer secondaire** du foie est identique, objectivement, au cancer primitif nodulaire, et comme il est bien plus fréquent, c'est à lui qu'il faut songer tout d'abord en présence de marrons cancéreux disséminés dans le foie. Seule l'intégrité rigoureusement constatée de tous les organes permet de conclure à la nature primitive du néoplasme hépatique.

Souvent celui-ci, par sa végétation exubérante, fait contraste avec les petites dimensions du cancer viscéral dont il relève; cette disproportion est très commune pour les cancers de l'estomac propagés au foie.

L'endophlébite cancéreuse du tronc de la veine porte ou de ses branches constitue souvent une première preuve de l'origine embolique du cancer hépatique secondaire.

L'*examen histologique* fournit une différenciation très nette des cancers primitifs et des formes secondaires; Hanot et Gilbert en ont donné les preuves les plus évidentes.

Les cancers primitifs, massifs ou nodulaires, ont pour point de départ histologique la *transformation épithéliomateuse directe des cellules hépatiques*, presque constamment sous forme d'épithéliomas alvéolaires.

Le stroma qui délimite les alvéoles constitue des îlots fibreux plus ou moins larges, arrondis ou irréguliers, dissociés en fines bandelettes conjonctives qui cloisonnent la série des logettes épithéliomateuses.

Ces îlots fibreux occupent, ou plutôt remplacent, les espaces portes, dans lesquels, le plus souvent, on ne distingue plus nettement ni canaux biliaires, ni vaisseaux sanguins.

Les cellules épithéliomateuses, contenues dans les alvéoles du stroma, sont essentiellement polymorphes; elles peuvent être cubiques, cunéiformes, cylindriques, polyédriques; gigantesques parfois, comme dans un cas exceptionnel observé par Hanot et Gilbert; leur protoplasma est grenu ou assez clair, leurs noyaux ont une grande affinité pour les réactifs colorants.

Pour saisir sur le fait l'histogenèse de la néoplasie épithéliale, c'est la zone frontière des nodules cancéreux qu'il faut examiner. On constate alors que les cellules hépatiques adjacentes ont leurs noyaux hypertrophiés ou segmentés, et que leurs trabécules se continuent directement, et par une série de formes de transition, avec les cellules épithéliomateuses.

Ce qui domine donc toute l'histoire histologique du cancer primitif du foie, ce qui est bien plus important que la nature variable des cellules cancéreuses, c'est ce grand fait de la *carcinose directe des cellules hépatiques*.

Les lésions vasculaires jouent un grand rôle dans l'évolution de la néoplasie : endo-périartérite oblitérante, d'où dégénérescences secondaires des noyaux cancéreux; envahissement constant des rameaux veineux et lymphatiques, d'où disséminations emboliques multiples.

Dans le cancer secondaire du foie, les nodosités hépatiques reproduisent la structure de la néoplasie initiale. On constate les formes de l'épithélioma cylindrique, alvéolaire ou tubulé; de l'épithélioma glandulaire, avec les deux mêmes sous-variétés; exceptionnellement, de l'épithélioma pavimenteux.

Mais l'histogenèse de la lésion est toute différente : on voit nettement qu'il s'agit d'un *processus embolique dans les capillaires radiés du lobule*; ceux-ci sont comme injectés par les cellules cancéreuses, et forment des sortes de boyaux épithéliomateux qui refoulent les trabécules hépatiques, les compriment, leur font subir l'atrophie simple ou pigmentaire, les réduisent peu à peu à l'état de tissu fibroïde.

Les cancers primitifs du foie sont donc *extra-capillaires*, tandis que les cancers secondaires sont *intra-capillaires*.

De plus, ceux-ci, bien plus que les premiers, peuvent subir une série de *régressions dégénératives*; on peut observer, sur un plus ou moins grand nombre des noyaux cancéreux, les dégénérescences granulo-graisseuse, colloïde, scléreuse, angiomateuse. Dans ce dernier cas, les capillaires embryonnaires, développés au sein de la masse cancéreuse, peuvent devenir variqueux, anévrysmatiques, ou même se rompre, et donner lieu à d'abondantes hémorragies intra-hépatiques, sous-capsulaires comme dans un cas de Rendu, ou même intra-péritonéales.

II

L'**histoire clinique** des cancers primitifs du foie est si variable, que toute description en est forcément très schématique. L'étude analytique des symptômes permet cependant de les classer en symptômes généraux et fonctionnels, relevant à la fois de l'atteinte portée aux fonctions hépatiques et de la cachexie cancéreuse, et en symptômes locaux, dus aux modifications morphologiques du foie.

Dès le début, des troubles digestifs très accusés se montrent : perte absolue de l'appétit, dégoût pour la viande, parfois invincible, langue large et saburrale, constipation, parfois vomissements alimentaires ou bilieux. Les fèces sont décolorées, grisâtres, fétides, le ventre est ballonné; mais ce sont là des indices d'*acholie*, et non de rétention biliaire, puisque, au moins pour le cancer massif, l'*absence d'ictère est la règle*. Le foie est donc profondément atteint dans sa fonction biligénique; en même temps les urines contiennent une quantité souvent considérable d'urobiline (Tissier). L'existence de la glycosurie alimentaire a été constatée dans un cas de cancer primitif du foie par Sacaze [1].

L'*uréogénie* est constamment amoindrie, et souvent au plus haut point; les urines arrivent à n'éliminer par vingt-quatre heures que quelques grammes d'urée, 4 à 2 grammes, parfois même 50 centigrammes seulement. Elles sont toujours rares, oscillant autour d'un demi-litre et même moins, concentrées, hautes en couleur et sédimenteuses.

L'hypoazoturie du cancer hépatique n'atteint ces degrés extrêmes que parce qu'elle relève ici de causes multiples : l'inanition, due à l'anorexie et aux troubles digestifs, la cachexie cancéreuse, dont le rôle est contestable, enfin

[1] J. SACAZE. *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, janvier 1895.

la suppression anatomique et fonctionnelle d'un vaste territoire hépatique dégénéré.

Sous l'influence de ces mêmes causes, l'état général s'aggrave rapidement. Les malades maigrissent, perdent leurs forces, se cachectisent de plus en plus; leur teint devient pâle et terreux, plutôt encore que jaune paille; leur anémie devient telle, que le chiffre des hématies peut tomber à 600 000, tandis que les leucocytes augmentent de nombre. Des œdèmes cachectiques se montrent, des infections secondaires peuvent provoquer une phlegmatia, enfin la mort survient dans le marasme, avec ou sans les symptômes encéphaliques terminaux de l'urémie hépatique décrite par Debove.

Tout cet ensemble de symptômes fonctionnels et généraux peut s'observer aussi bien dans le cancer massif que dans le cancer nodulaire primitif du foie. Mais ces deux variétés diffèrent par les caractères objectifs du foie, aussi bien que par une série de phénomènes réactionnels et évolutifs.

Dans le *cancer massif*, le ventre devient très rapidement saillant dans la région de l'hypocondre droit et de l'ombilic. A la palpation, on constate que le foie est gros, induré et à surface lisse; ce sont là ses trois grands caractères.

L'hypertrophie porte en général sur le lobe droit surtout; elle est assez régulière et abaisse le bord tranchant jusqu'au niveau, ou même au-dessous de l'ombilic, tandis que le bord supérieur remonte peu ou point. Jusqu'à la fin, le foie ne cesse d'augmenter de volume, tout en restant parfaitement lisse et d'une dureté presque ligneuse.

Comme symptômes négatifs très importants, notons l'absence d'ictère, de tuméfaction splénique, d'albuminurie, et, le plus souvent, d'ascite et de réseau veineux collatéral. Quant à la douleur, elle manque fréquemment, ou, si elle existe, peut se montrer dans les régions du foie ou de l'épaule droite, mais toujours assez peu intense et hors de proportion avec l'énorme lésion hépatique.

La marche de la température est assez variable; la fièvre, quand elle existe, est vespérale et oscille entre 38° et 39°,5; mais très souvent elle fait défaut, et l'amoindrissement des combustions organiques peut même provoquer une véritable hypothermie.

La symptomatologie du *cancer primitif nodulaire* est plus complexe.

Tout d'abord, les caractères physiques du foie sont tout autres : ici pas d'hypertrophie lisse et régulière, mais un organe inégal, bosselé de saillies marronnées ou cupuliformes et comme ombiliquées à leur centre. Tantôt ces nodosités cancéreuses sont disséminées comme au hasard à la surface de l'organe, tantôt elles semblent confluentes, agminées en plaques irrégulières, formant comme une seule tumeur mamelonnée.

Ces masses cancéreuses subissent un accroissement si rapide que d'un jour à l'autre, pour ainsi dire, on les sent augmenter de volume. C'est dans ces formes à évolution aiguë qu'on peut voir une fièvre continue et intense accompagner la germination cancéreuse; dans les cas moins rapides, la fièvre ne se montre que par intervalles, sous forme d'accès vespéraux irréguliers.

Par leur présence, ou leur action de compression, les nodules cancéreux peuvent déterminer une série de symptômes que nous avons vu faire défaut dans le cancer massif.

Au premier rang, il faut placer la douleur; elle existe presque constamment, occupe tout l'hypocondre droit, et peut s'irradier jusque dans l'épaule du même

côté. C'est une douleur sourde, profonde, ou, au contraire, paroxystique et superficielle. Les mouvements du tronc, la pression, l'exaspèrent; la respiration diaphragmatique elle-même est douloureuse, et l'excursion respiratoire devient surtout costo-supérieure.

La péri-hépatite, fréquente dans le cancer nodulaire, explique le caractère souvent aigu et superficiel de la douleur.

L'ascite existe, d'après Hanot et Gilbert, dans les trois cinquièmes des cas, reste en général assez peu abondante, et ne s'accompagne guère de la dilatation du réseau veineux superficiel de l'abdomen. Ses causes sont multiples, et, suivant les cas, on en peut trouver l'origine soit dans la péri-hépatite seule, soit dans l'endophlébite cancéreuse de la veine porte, la compression de cette même veine au niveau du hile du foie, ou la carcinose secondaire du péritoine.

Si la compression par les marrons cancéreux porte sur les canaux biliaires intra ou extra-hépatiques, l'ictère se montre, et il est assez fréquent, disent Hanot et Gilbert, pour ne manquer que dans le tiers des cas; il reste léger et n'est qu'un épiphénomène terminal; enfin, il peut être précoce, devenir peu à peu plus foncé, puis rester stationnaire jusqu'à la fin.

Disons, à ce propos, que, surtout chez les sujets déjà âgés, tout ictère persistant, qui ne paraît relever ni de la lithiase, ni du catarrhe infectieux des voies biliaires, doit être tenu pour suspect. J'ai vu ainsi, chez une vieille femme, un ictère, simple en apparence, être le symptôme absolument initial d'un cancer primitif nodulaire à évolution rapide.

On voit que si les deux variétés de cancer primitif du foie ont en commun toute une série de phénomènes généraux, ils diffèrent nettement et par les réactions qu'ils provoquent, et surtout par les résultats de l'exploration objective du foie.

Leur évolution, dans les deux cas, est toujours rapide et progressive, sans temps d'arrêt, mais pas tout à fait au même degré.

Le cancer massif tue avec une rapidité parfois incroyable, en 1 à 2 mois; on a même décrit une forme suraiguë du cancer primitif du foie, dans laquelle la mort peut survenir 3 à 7 semaines après le début de la maladie(1); plus souvent il dure de 3 à 5 mois; exceptionnellement, il peut se prolonger quelques mois de plus.

Pour le cancer nodulaire, la durée moyenne est de 3 à 6 mois, mais peut atteindre jusqu'à 1 an. Plus les sujets sont jeunes, plus l'évolution est rapide, et ce n'est guère qu'au-dessous de 40 ans que l'on a observé ces cas à marche suraiguë, comme une femme de 35 ans, observée par Monneret, et dont la maladie ne sembla durer que l'espace incroyablement court de 18 jours.

Suivant les combinaisons symptomatiques variables des cas observés, Hanot et Gilbert ont essayé de distinguer une série de formes cliniques du cancer nodulaire primitif, et ont décrit une *forme commune*, moyenne, et d'autres formes qu'ils appellent *marastique*, *douloureuse*, *dyspeptique* et *ictérique*. Ces distinctions un peu artificielles ont surtout pour avantage de bien montrer la polymorphie clinique et évolutive de la carcinose hépatique primitive.

Si des infections secondaires envahissent les masses cancéreuses, celles-ci peuvent se ramollir et simuler l'abcès du foie, et on les ponctionne ou incise,

(1) J. Rionfol. *Du cancer aigu du foie*. Thèse de Lyon, 1899.

avec issue de matière puriforme, contenant des cellules épithéliomateuses dégénérées typiques (cas de Routier, de Quénu [1]).

Le *cancer secondaire* du foie, toujours nodulaire, peut souvent rester latent, presque sans histoire clinique; ses symptômes sont masqués par ceux du néoplasme primitif, et il reste inaperçu si les modifications de volume et de forme du foie n'en trahissent pas la germination. Ses symptômes, quand il en a de propres, ne diffèrent guère de ceux de l'épithélioma nodulaire primitif, et toute leur différenciation repose sur la coexistence ou non d'une autre néoplasie maligne antécédente.

L'évolution du cancer secondaire est toujours rapide, et il aggrave grandement le pronostic d'une évolution cancéreuse déjà constatée. C'est ce qu'on voit manifestement pour les cancers de l'estomac; dès que le foie est envahi, la cachexie marche à grands pas, et la survie n'est jamais que de bien peu de mois.

III

Dans l'histoire des néoplasies hépatiques, une place à part doit être réservée pour le CANCER MÉLANIQUE. Ici, tout est spécial, l'étiologie, la nature des lésions, les symptômes mêmes en partie.

Le cancer mélanique du foie est *presque toujours secondaire*, et relève de néoplasies initiales homologues et à siège spécial.

Le plus souvent, le premier foyer infectant occupe l'œil, sous forme de mélano-sarcome choroïdien. Mais, parfois, plusieurs années s'écoulent entre l'ablation de l'œil malade et la pullulation secondaire dans le foie; si bien que chez tout sujet porteur d'un gros foie, et cachectique, l'antécédent de l'ablation d'un œil prend une valeur clinique toute spéciale.

Les tumeurs mélaniques de la peau sont également l'origine fréquente de l'infection mélanique secondaire du foie.

Le seul cas qui paraisse probant de mélanome primitif du foie est dû à Belin. Mais, dans la règle absolue, les mélanomes hépatiques sont secondaires et relèvent d'embolies infectieuses homologues, mais suivant des processus qui ne sont pas toujours les mêmes. « Les néoplasies mélaniques primitives, disent Hanot et Gilbert, infectent le foie de trois façons différentes : par leurs éléments épithéliomateux ou sarcomateux, par leur pigment, ou à la fois par leur pigment et leurs éléments cellulaires. »

Macroscopiquement, la mélanose hépatique peut se présenter sous deux types différents. Dans le premier cas, l'infiltration mélanique est généralisée à tout l'organe; sur la coupe, on trouve un tissu ferme d'un gris plus ou moins sombre et noirâtre, plus clair dans les points où la lésion est moins avancée, d'où un aspect granitique très spécial.

Dans le second type, le foie est farci de *mélanomes nodulaires*, c'est-à-dire de nodosités irrégulièrement sphéroïdales, superficielles ou profondes, à bords nettement délimités; leur couleur varie du gris foncé au noir d'ébène, parfois avec des stries plus claires, qui leur donnent l'apparence de véritables truffes enchâssées dans le parenchyme hépatique. Ces tumeurs sont d'abord assez

[1] *Soc. de chir.*, 13 janvier 1897.

fermes, mais plus tard elles peuvent se ramollir, se transformer en une bouillie noirâtre. L'absence de péri-hépatite et d'ascite est la règle. Les ganglions efférents sont mélaniques.

Dans ces deux variétés, le foie s'hypertrophie et peut même devenir énorme, puisqu'on l'a vu atteindre jusqu'au poids de 9 kilogrammes. Mais, dans l'infiltration mélanique, la surface de l'organe reste absolument lisse, tandis que dans les cas de mélanose nodulaire, elle présente des inégalités, de faibles saillies, mais nullement comparables aux marrons volumineux et ombiliqués du carcinome nodulaire.

Au point de vue *histologique*, les épithéliomes mélaniques du foie sont au moins très rares, si tant est que leur existence soit même prouvée; les mélanosarcomes, au contraire, répondent à la presque totalité des faits et peuvent appartenir à l'une ou l'autre des deux variétés, globo-cellulaire, ou fusocellulaire.

La caractéristique du néoplasme est la présence de grains de pigment noir, de *mélanine*, c'est-à-dire d'un corps qui dérive de l'hématine, et présente une grande résistance aux réactifs, et notamment à l'acide sulfurique.

Dans les cas de mélanose simple du foie, bien étudiés par Lancereaux, on ne trouve que des granulations mélaniques, fixées soit dans les cellules hépatiques, soit dans l'endothélium des capillaires radiés.

L'*histoire clinique* des mélanomes du foie est des plus simples : antécédents, ou coexistence, d'une affection oculaire maligne ou d'une tumeur mélanique de la peau; foie hypertrophié assez régulièrement, souvent énorme, dur comme du bois, lisse ou à peine bosselé à sa surface; pas de douleurs spontanées ou provoquées; pas d'ictère; une cachexie rapide, et la mort dans un délai habituel de 2 à 5 mois. Tels sont les principaux traits du tableau clinique.

Quelques symptômes, plus directement significatifs, peuvent s'y ajouter. Dans quelques cas, on a noté un aspect sombre et fumé de la peau, une véritable mélanodermie diffuse. Plus souvent, on a vu les urines, d'aspect normal au moment de leur émission, devenir noires par oxydation, soit au simple contact prolongé de l'air, soit par addition d'acide nitrique. L'examen histologique n'y révèle pas de grains mélaniques, et nous ignorons la nature chimique de cette substance soluble éliminée qui détermine la mélanurie.

La présence de l'acétone dans les urines serait, d'après Nothnagel, un signe habituel et très significatif des mélanomes hépatiques.

IV

Si nous n'avons rien à ajouter au pronostic, toujours funeste, des cancers du foie, si la rareté extrême des sarcomes primitifs ou secondaires du foie relègue leur histoire dans le domaine de l'anatomie pathologique pure plutôt que de la pathologie, nous devons dire un mot du diagnostic des cancers primitifs, des carcinomes principalement.

Dans les cas typiques, le cancer massif peut être diagnostiqué, pour peu que l'on songe à sa possibilité. Mais de nombreuses causes d'erreur peuvent intervenir. Ainsi, dans un cas présenté par Poulalion à la Société anatomique, on constate, chez un alcoolique avéré, une hypertrophie lisse et indurée du foie,

avec grande ascite et circulation veineuse collatérale; on diagnostique une cirrhose alcoolique, alors qu'il s'agissait d'un cancer massif du lobe gauche, avec noyaux secondaires disséminés dans le lobe droit. La rate, il est vrai, n'était pas augmentée de volume, et c'est là un symptôme différentiel de grande valeur.

De même, dans les cas douteux, la recherche des adénopathies cervicales et inguinales, si souvent symptomatiques des cancers abdominaux, l'examen du sang au point de vue de la richesse hémoglobique et du nombre des leucocytes, ne devront jamais être négligés.

Pour le cancer nodulaire primitif, la constatation des tumeurs caractéristiques ne permet guère le doute. Deux autres affections, surtout, peuvent rendre le foie inégal et bosselé; mais la saillie produite par un petit kyste hydatique est beaucoup plus régulièrement arrondie et de rénitence uniforme, la lésion est peu douloureuse et progresse assez lentement, l'état général reste peu altéré : quant à la syphilis hépatique, elle crée bien des foies extraordinairement déformés et bosselés; mais, à côté des saillies gommeuses, les séparant parfois, on trouve des sillons profonds et comme anfractueux, et l'atrophie scléreuse d'un lobe fait souvent contraste avec l'hypertrophie mamelonnée de l'autre lobe. De plus, il s'agit d'une lésion ancienne, à marche lente, et évoluant au cours d'une syphilis tertiaire.

Les nombreuses interventions chirurgicales pratiquées dans ces dernières années nous ont montré nettement deux choses : la fréquence extrême des cancers hépatiques et biliaires, même dans les conditions où on les aurait le moins soupçonnés ; et la difficulté souvent extrême de leur diagnostic. Cancers ramollis et pseudo-fluctuants (Hanot); cancers suppurés et simulant des kystes hydatiques infectés (Routier, Quénu), des abcès aréolaires du foie (Achard) ; cancers pédiculés et parfois devenus kystiques [1] ; cancers greffés sur une cirrhose hépatique, comme dans les cas de Brissaud, de Galvagni, de Testi ; voilà quelques-unes des formes cliniques si trompeuses qui expliquent la fréquence des erreurs commises. On doit, en fait, toujours se méfier du cancer dans les cas hépatiques douteux, et ne jamais négliger la recherche minutieuse des adénopathies, de l'ascite, de l'état de la rate, du sang et des urines.

Plus difficile encore est le diagnostic d'une dernière variété dont nous devons dire un mot, le **cancer des voies biliaires**, ou, plus souvent, le **cancer de la vésicule biliaire.**

C'est là une localisation presque toujours *primitive* de l'infection néoplasique, et son étiologie tient en peu de mots : le cancer primitif de la vésicule biliaire s'observe pendant l'âge adulte ou la vieillesse (sauf exception, comme un cas de Markham chez une femme de 20 ans); il est infiniment plus fréquent chez la femme que chez l'homme (12 cas sur 14 où le sexe est mentionné, dans la thèse de Bertrand en 1870) ; il coïncide à peu près constamment, et tous les auteurs sont d'accord sur ce point, avec la présence de calculs dans la vésicule biliaire.

Cette affinité incontestable de la lithiase et du cancer de la vésicule a une importance clinique majeure; mais elle a été interprétée de deux façons contraires. Pour certains auteurs c'est le calcul, pourrait-on dire, qui a commencé,

[1] P. SEGOND. *Soc. de chir.*, 2 décembre 1896; 15 cas de tumeurs cancéreuses pédiculées du foie, réséquées sans que le diagnostic en ait été fait avant la laparotomie. Guérison opératoire, mais récidive rapide.

et, en irritant par son contact la muqueuse biliaire, a déterminé, chez un sujet prédisposé, la localisation néoplasique. Telle est l'opinion de Von Schueppel, de Rendu (1), et la pathologie nous offre de nombreux exemples de processus analogues. La théorie de la lithiase précancéreuse nous semble d'autant plus vraisemblable que souvent, en interrogeant avec soin le passé des malades, on trouve dans leur histoire des traces d'accidents lithiasiques anciens.

D'autres auteurs, cependant, considèrent la lithiase comme effet, et non comme cause, du cancer ; elle résulte de la rétention biliaire, des modifications chimiques ou infectieuses de la bile. Tel est l'avis de Deville, de Durand-Fardel (1849, Soc. anat.), de Cornil et Ranvier, de Lancereaux (2).

L'*anatomie pathologique* peut montrer des aspects différents de la vésicule cancéreuse. Tantôt toutes les tuniques du réservoir sont prises, transformées en un tissu épais, infiltré, colloïde ou blanchâtre, avec végétations et état villeux de la muqueuse ; tantôt une partie seulement de la vésicule est atteinte, bourgeonnante, ou même ulcérée. La cavité vésiculaire est le plus souvent dilatée, et contient, outre les calculs, une bile verdâtre et épaisse, ou décolorée, ou parfois mélangée de pus.

Le canal cystique, le cholédoque, sont le plus souvent dégénérés, et rétrécis ou oblitérés. Leur lésion, jointe à l'enclavement des calculs, explique la fréquence clinique de l'ictère.

Les canaux biliaires intra-hépatiques sont distendus par rétro-dilatation, gorgés de bile, ou suppurés en cas d'infection biliaire surajoutée. Autour d'eux, existe de la sclérose porto-biliaire, de l'infiltration pigmentaire du foie, des foyers d'apoplexie biliaire, des lésions variées des cellules hépatiques.

Mais de plus le cancer se propage habituellement de la vésicule aux parties adjacentes, côlon transverse, duodénum, estomac, péritoine, et surtout au foie.

Cette propagation hépatique revêt, suivant Lancereaux, deux formes différentes selon le point de départ et la nature de l'épithélioma de la vésicule.

Dans un premier groupe de faits, la néoplasie se développe et bourgeonne aux dépens du revêtement épithélial de la muqueuse, sous forme d'épithélioma à cellules cylindriques ; la lésion de la vésicule est relativement peu de chose, comparée à l'énorme extension qu'elle peut prendre de proche en proche dans le parenchyme hépatique. Au contact de la vésicule, on trouve en plein foie, près du hile ou dans le lobe carré, une grosse masse néoplasique, qui peut ne pas atteindre la surface de l'organe, et simuler ainsi le cancer primitif du foie en amande, de Gilbert. Des nodules secondaires peuvent être disséminés çà et là dans le foie, dont la lésion pourrait, en somme, à un examen insuffisant, paraître le fait capital.

Ces faits de carcinose hépatique secondaire, par contiguïté, sont assez rares ; Hanot et Gilbert en ont décrit et figuré un bel exemple (fig. 25, obs. XXXI), où, histologiquement, il s'agissait d'un épithélioma alvéolaire.

J'en ai observé également un cas, chez un homme de 56 ans, où, en même temps que de nombreux calculs dans la vésicule, existait un épithélioma alvéolaire de la vésicule, et, à son contact, une énorme masse néoplasique en plein foie, avec des noyaux périphériques disséminés. Le foie pesait déjà 4 kilos, bien que la maladie eût évolué en deux mois seulement. L'existence

(1) Rendu. *Leçons de clin. méd.*, 1890, t. II, p. 75.
(2) In thèse de A. Morin. *Épith. primitif de la vésic. bil.* Thèse de Paris, 1891.

de l'ictère, dans les faits de ce genre, constitue en clinique un caractère différentiel important avec le cancer primitif massif du foie.

Dans une autre catégorie de faits, la lésion de la vésicule reste dominante; elle prend naissance dans les parois de la vésicule, sous le type d'épithélioma alvéolaire ou colloïde. La vésicule épaissie forme tumeur, les canaux cystique et cholédoque participent à la dégénérescence, le foie n'est pris qu'à un faible degré, et ne présente pas l'hypertrophie considérable observée dans le type anatomique précédent.

En clinique, on peut jusqu'à un certain point différencier ces deux variétés anatomiques, bien que le diagnostic du cancer primitif de la vésicule soit bien rarement posé, et ne se fasse souvent qu'à l'autopsie.

Après des symptômes de début très variables, constitués par de la douleur locale, des troubles digestifs, parfois des hématémèses, de l'ictère, survient un ensemble de phénomènes qui permet de décrire au cancer de la vésicule deux formes, suivant que l'affection évolue comme un carcinome primitif du foie, ou comme un ictère chronique par rétention (A. Morin).

La *forme hépatique* est des plus trompeuses; pas d'ascite ni de réseau veineux sous-cutané, ictère inconstant et tardif, hypertrophie lisse et dure du foie avec parfois induration ligneuse dans la région de la vésicule, absence de splénomégalie, cachexie rapidement progressive, mort par marasme cancéreux ou par insuffisance hépatique; tel est le complexus symptomatique, bien fruste, qui se déroule.

La *forme biliaire* est plus caractéristique. Chez une femme déjà âgée, et présentant dans ses antécédents des présomptions de lithiase biliaire, on voit survenir des troubles digestifs, anorexie, météorisme, vomissements, dégoût pour les aliments gras; des crises douloureuses, sourdes ou lancinantes, se montrent à l'épigastre ou dans la région cystique; l'ictère s'installe et va progressant, avec décoloration des fèces.

Le premier diagnostic posé est celui de lithiase biliaire, et l'infection angiocholitique, avec ses accès de fièvre intermittente ou rémittente, plaide souvent encore dans ce sens.

Mais, peu à peu, malgré un traitement rationnel, la situation s'aggrave; la malade perd de plus en plus forces et appétit, maigrit et se cachectise plus que ne le comporterait l'hypothèse d'une cholélithiase; des ganglions indurés se sentent au cou ou dans les aines; les jambes s'infiltrent. Dès lors, le diagnostic de cancer primitif de la vésicule avec lithiase biliaire devient possible, surtout si la palpation de la région sous-hépatique permet, à un moment donné, de constater l'existence d'une tumeur indurée.

C'est donc surtout l'évolution de la maladie qui peut permettre un diagnostic exact.

Celui-ci devient encore plus difficile quand le cancer des voies biliaires affecte une localisation toute spéciale, l'extrémité duodénale du cholédoque. Ces cas de **cancer de l'ampoule de Vater** sont des plus rares (11 cas dans la thèse de Busson [1]), et sont constitués le plus souvent par des épithéliomes cylindriques.

[1] M. Busson. *Du cancer de l'ampoule de Vater*. Thèse de Paris, 1890.

De nombreux travaux ont été récemment publiés sur cette question [1], et différentes interprétations ont été données suivant les cas : cancer pancréatique excrétoire, d'après Bard ; cancer de la portion terminale du cholédoque (cas de R. Durand-Fardel); cancer orificiel du pylore pancréatico-biliaire (Hanot); origine intestinale ; toutes ces pathogénies histologiques ont été décrites, sans que le diagnostic clinique puisse en tirer grand parti.

D'après P. Claisse, dans 1/5 des cas environ, le cancer ne siège pas sur l'extrémité duodénale, et, dans 1/12 des cas, il occupe la portion juxta-hépatique des voies biliaires.

L'ampoule de Vater cancéreuse forme une tumeur sessile, saillante dans le duodénum, grosse comme une noix, une noisette, ou même moins. Sa surface est villeuse, sa consistance molle, son tissu rosé ou lactescent. Dans son épaisseur, les canaux cholédoque et pancréatique sont oblitérés, d'où une rétro-dilatation énorme du canal cholédoque, de la vésicule, des voies biliaires intra-hépatiques. Le foie présente les lésions de la rétention biliaire et souvent de la dégénérescence graisseuse ; notons l'absence de calculs dans le réservoir cystique.

La tumeur, une fois constituée, peut se ramollir, s'ulcérer; elle est alors remplacée par une ulcération irrégulière et fongueuse, limitée par un rebord un peu saillant.

Cliniquement, le cancer de l'ampoule de Vater se traduit par un ictère chronique, persistant et progressif ou intermittent et variable (Hanot), accompagné parfois de plaques bronzées des téguments (Frerichs), que Jaccoud [2] considère comme liées à la carcinose pancréatique.

En même temps que l'ictère, se montrent l'état argileux, gras et fétide des fèces, parfois du melæna ; du prurit cutané ; les modifications habituelles de l'urine.

Comme symptômes locaux, pas de tumeur appréciable ; mais une saillie piriforme et fuyante de la vésicule, un peu d'hypertrophie lisse du foie.

L'état de la vésicule constitue, pour le diagnostic différentiel, un signe clinique de premier ordre, puisqu'elle est le plus souvent scléreuse et atrophiée dans l'obstruction calculeuse (loi de Courvoisier et de Terrier), distendue et perceptible à la palpation dans le cancer du cholédoque ou de l'ampoule de Vater.

La douleur locale peut manquer, ou être réveillée seulement par la palpation ; elle occupe l'hypocondre droit ou l'épigastre, et revient souvent par accès irréguliers.

L'état général s'aggrave rapidement, soit que des accès de fièvre intermittente hépatique révèlent l'infection ascendante des voies biliaires, soit par simple cachexie. Les malades sont pris de vomissements, de diarrhée, d'anorexie absolue ; ils s'infiltrent, et meurent dans le marasme, à moins qu'ils ne succombent à une complication telle que la péritonite, l'hémorragie intestinale.

La durée est toujours courte ; sur les 11 cas de Busson, pas un malade n'a survécu plus de 1 an, et dans 7 cas la durée de la maladie n'a pas dépassé 5 mois. Dans le cancer de la vésicule, au contraire, la survie peut être beaucoup plus longue, et atteindre même, d'après Stiller, jusqu'à 4 et 5 ans.

(1) P. Claisse. Cancer primitif des voies biliaires. *Presse méd.*, 6 novembre 1897. — Nattan-Larrier. Les cancers du duodénum. *Revue génér.*, *Gaz. des hôp.*, 1899, p. 1291 et 1311.
(2) S. Jaccoud. *Clin. méd. de la Pitié*, 1884-1885, p. 161.

Le cancer de l'ampoule de Vater présente, en somme, les signes caractéristiques attribués par Bard et Pic au cancer primitif de la tête du pancréas, si bien que le diagnostic différentiel des deux lésions ne peut être qu'anatomique, et non clinique.

On peut en dire autant du *cancer primitif du cholédoque*, en quelque point qu'il siège. Dieckmann (1) en a réuni 7 cas, et a montré que le néoplasme n'affectait aucun point de prédilection sur le cholédoque ; il forme une virole cylindroïde, qui engaine le canal sur une hauteur de plusieurs centimètres, et consiste en un tissu blanchâtre, succulent, parfois ramolli. La muqueuse est exulcérée par places, ou végétante et fongueuse.

La tumeur, grosse au plus comme une noix, a pu, dans un certain nombre de cas, être perçue, mais presque toujours alors prise pour une tumeur du voisinage comprimant le cholédoque.

Dans les deux cas d'Ely (2), et de Van Gieson (3), il existait de l'angiocholite purulente, avec abcès biliaires dans le second cas.

Pour les cancers du foie, de la vésicule biliaire, du cholédoque, la conclusion thérapeutique est toute fataliste. Nous ne pouvons guérir, ni même enrayer les progrès du mal; nous devons nous contenter de supprimer, par les moyens classiques, la souffrance, et de parer aux indications symptomatiques accessoires.

La cholécystentérostomie, tout en n'étant qu'une opération palliative, pourra néanmoins, par le rétablissement du cours de la bile, faire disparaître l'ictère et améliorer passagèrement la situation des malades.

(1) Dieckmann. Thèse inaug., Munich, 1889.
(2) Ely. *New York med. Record*, 1889, p. 169.
(3) Van Gieson. *Ibid.*, p. 162.

MALADIES DU REIN
ET DES CAPSULES SURRÉNALES

Par A. BRAULT
Médecin de l'hôpital Lariboisière.

CHAPITRE PREMIER

DES ALBUMINES URINAIRES

La présence de l'albumine dans les urines avait, à l'époque des premières observations publiées par Bright, la valeur *d'un signe caractéristique d'une altération des reins.* Précédé par Wells et Bostock, Bright avait cependant constaté l'albuminurie chez des personnes *en bonne santé apparente.* Mais ce point très intéressant de l'histoire de l'albuminurie fut bientôt laissé de côté.

Quelques années après, Graves [1], au lieu de considérer l'albuminurie comme la conséquence des lésions chroniques du rein, soutint que *les modifications du parenchyme rénal étaient tributaires de l'albuminurie.* Il supposait que chez les hydropiques l'albumine se précipitait dans les tubes en concrétions granuleuses au moment de la sécrétion de l'urine, et déterminait par irritation locale les altérations observées à l'autopsie.

Cette divergence complète de vues entre Graves et les successeurs de Bright fut le point de départ des théories qui divisent encore aujourd'hui les pathologistes, les uns affirmant que l'albuminurie ne peut apparaître qu'à la suite d'une altération du filtre, les autres supposant que le sang charrie des *albumines modifiées* dans leur composition, assimilables par conséquent à des substances irritantes et capables à la longue de produire les altérations les plus accusées de la glande. La dernière théorie, modifiée par Semmola, a perdu beaucoup de terrain ; la première est presque universellement acceptée.

Il est juste cependant de dire qu'entre ces opinions extrêmes, on doit réserver une place à l'idée défendue par Elliotson, Copland, Gubler, Jaccoud, de la possibilité du passage d'une albumine modifiée dans les urines *sans que le rein en ressente les effets.* L'albumine, douée d'un pouvoir osmotique supérieur, par suite rendue plus diffusible, passerait plus facilement dans l'urine (Prout, Canstatt, Lehmann, Mialhe et Pressat, Corvisart, Schiff, Vogel, Jaccoud).

Nous savons d'autre part que *certaines formes de néphrites* peuvent évoluer *sans albuminurie* ainsi que Bright l'avait déjà signalé à propos de la deuxième variété décrite par lui.

(1) GRAVES. *London med. Gaz.*, 1831, et *Dublin journ. of med. sc.*, 1834.

Ces considérations indiquent suffisamment l'utilité qu'il peut y avoir à rechercher au début d'une étude sur les affections du rein, les propriétés chimiques des albumines éliminées avec l'urine et à déterminer les conditions qui en favorisent le passage.

A. — *DES ALBUMINES URINAIRES. — LEUR COMPOSITION : SÉRINE, GLOBULINE*

L'albumine trouvée dans l'urine est coagulable par la chaleur. C'est là un caractère dont la découverte remonte à Cotugno. Elle est également précipitée par l'acide nitrique à froid. Ces deux séries d'opérations sont également applicables à l'albumine du sang ; elles seront étudiées dans un chapitre spécial. Des méthodes plus précises ont permis de reconnaître que l'albumine précipitable par la chaleur et l'acide nitrique, aussi bien dans le sang que dans l'urine, comprenait deux variétés bien distinctes, la *sérine* et la *globuline*. Ces résultats sont d'ailleurs favorables à la théorie de l'origine sanguine de l'albumine urinaire.

A côté de ces deux variétés, on peut isoler dans l'urine des albumines non précipitables par la chaleur. Parmi les mieux connues, il faut tout d'abord signaler les *propeptones* ou *albumoses* précipitables par l'acide nitrique, mais se redissolvant par la chaleur ; tandis que la *peptone*, dont l'existence est d'ailleurs contestée depuis les travaux de Stadelmann, K. Sens, Stokvis, Hartogh, etc., n'est précipitable ni par la chaleur ni par l'acide nitrique.

Des variétés moins importantes ont été signalées. On rencontrerait des matières albuminoïdes présentant les réactions de la *caséine* (Senator), de la *mucine* (C. de Noorden), opinion contestée par Senator et Schreiber. D'ailleurs pour G. Stewart, la mucine n'est pas une albumine mais une substance albuminoïde. On sait en effet que cette prétendue mucine n'est autre que la *nucléo-albumine* dont il sera parlé plus longuement à propos des albumines physiologiques.

Loison et Léger ont de leur côté signalé la présence d'une substance analogue à la *caséine* dans une urine chyleuse. Jusqu'alors on admettait avec Lehmann qu'il n'existait aucune observation probante sur ce point particulier.

G. Stewart signale encore dans les urines l'*acide albumine* ou *syntonine*, facile à produire artificiellement par l'acidification de l'urine, elle peut être préformée dans certains cas ; l'*alcali albumine* ou protéine, l'*hémoglobine*, dont nous parlerons ailleurs ; la *fibrine*, qui à l'état normal ne se rencontre pas dans le sang mais qui peut être retrouvée dans tous les cas où se produisent l'hématurie, la chylurie et la desquamation rénales ; enfin d'autres d'importance moindre, comme la *lardacéine*, matière cireuse ou amyloïde, et plusieurs à peine soupçonnées.

On pourrait sans aucun profit étendre cette liste. D'une manière générale, on peut accepter que tous les termes, encore mal définis, intermédiaires à l'albumine initiale et à la peptone terme ultime de ses dédoublements fermentatifs, peuvent avoir leurs représentants dans l'urine. De là les nombreuses variétés qui ont été signalées, variétés que l'on ne saurait isoler, ni séparer d'une façon précise puisque les réactions chimiques qui les caractérisent n'offrent entre elles, le plus souvent, que des différences à peine sensibles. Il convient aussi

de remarquer que beaucoup de ces substances ont une composition relativement fragile ; elles sont aptes à se transformer sous des influences diverses : modifications qualitatives de l'urine, fermentations qui s'y développent, nature des divers réactifs employés pour les mettre en évidence.

A vrai dire, il ne faut mentionner que la *sérine*, la *globuline*, puis, les *propeptones* ou *albumoses* et la *peptone* dont l'ensemble constitue le groupe des *protéoses*. Ce sont les seules variétés qui aient aujourd'hui une importance pratique.

La *sérine* et la *globuline* constituent à elles seules la presque totalité des albumines urinaires. Les autres variétés n'existent souvent qu'à l'état de traces ou dans des conditions bien déterminées, sans influence d'ailleurs sur la production des néphrites. Il est rare que ces deux albumines ne se rencontrent pas en même temps dans l'urine, et souvent dans des proportions assez semblables à celles où on les trouve dans le sang. Suivant Hammarsten, la sérine représente chez l'homme 4,516 pour 100 du sérum sanguin et la globuline 3,103 pour 100 ; chez le cheval et le bœuf, au contraire, la globuline l'emporte normalement sur la sérine.

Si le rapport entre la sérine et la globuline était toujours conservé, il n'y aurait aucune difficulté à faire accepter l'idée de l'identité des albumines urinaires et des albumines du sérum. Mais il peut varier dans des limites assez étendues et, s'il est exceptionnel de rencontrer la sérine seule, il est moins rare de trouver la globuline à l'état isolé.

On sait aujourd'hui que la *globuline* prédomine dans les néphrites aiguës (F.-A. Hoffmann, Senator). On la trouve aussi très abondante dans la dégénérescence amyloïde des reins (Bartels, Senator) (1). Nos recherches, ainsi que celles plus récentes de Meillière et Lœper, n'ont pas confirmé cette assertion. Dans le cours des néphrites elle marche en général de pair avec la sérine. Mais, comment expliquer toutes ces variations si l'albuminurie provient réellement de la transsudation au niveau du glomérule d'une partie du sérum ? A cela, on peut répondre avec Senator que, *même dans le sang*, le rapport de la sérine et de la globuline est essentiellement variable. Et, de fait, Burckhardt aurait constaté que pendant le *jeûne* la proportion serait intervertie, la sérine diminuant pendant que la globuline augmente.

En conséquence, dans le cours des affections rénales, il serait utile de placer en regard les analyses quantitatives du sérum et celles de l'urine au point de vue de leur teneur en sérine et en globuline, avant d'affirmer qu'il n'y a aucun rapport entre la proportion de ces deux substances. On sera d'autant moins surpris de cette remarque que, dans les pyrexies et dans les maladies cachectisantes, qui engendrent la dégénérescence amyloïde, la nutrition est profondément troublée. Cette seule perturbation dans les actes nutritifs pourrait expliquer les variations signalées par quelques auteurs dans la proportion de la sérine et de la globuline, puisque cette modification a déjà été constatée pendant la période de jeûne.

(1) Senator se défend d'avoir soutenu que dans le rein amyloïde l'urine contient plus de globuline que de sérine. Voici ce qu'il dit textuellement : « Autant que les quelques observations faites jusqu'à présent permettent de conclure, il me semble que ce soit la dégénérescence amyloïde qui, parmi les néphrites chroniques, fournisse l'urine *relativement la plus riche en paraglobuline* ».

Toutefois, dans une question aussi complexe on doit tenir compte des résultats contradictoires obtenus par les observateurs. On a dit, par exemple, que, si la globuline l'emportait sur la sérine dans les néphrites aiguës, c'est qu'elle est plus diffusible. Pour établir cette proposition on a fait filtrer l'urine à travers des membranes animales. D'après Kühne, la globuline passerait plus facilement, mais Gottwald affirme le contraire, Hammarsten et Hoffmann restent dans le doute. Ce dernier aurait constaté en effet que sérine et globuline se retrouvent dans le *liquide ascitique* dans le même rapport que dans le sang. Il en conclut, avec apparence de raison, que la *filtrabilité* des deux substances est la même dans les conditions où s'opère la transsudation du sérum sanguin chez l'homme. Assurément, ce n'est pas là une raison péremptoire, le mécanisme de la filtration urinaire et les modifications de pression et de vitesse au niveau du glomérule ne pouvant être comparés aux troubles vasculaires produits dans le péritoine par l'inflammation.

Au point de vue de la puissance de filtration de la globuline, la question reste pendante. La discussion sur ce sujet ne peut avoir aucune utilité, car les objections sont nombreuses aux expériences de filtration des liquides à travers les membranes animales. Senator a fait voir que, même en opérant sur des membranes fraîches, et en employant des liquides non albumineux, les conditions variaient du début à la fin d'une même expérience.

D'après Csatary ([1]), le rapport de la sérine à la globuline serait réglé par des modifications correspondantes de *pression* et de *vitesse* dans le rein. En effet, le rapport de la sérine à la globuline contenues dans le sang, varie dans des limites tellement étroites que, pour en comprendre les variations, il faut supposer des conditions spéciales de la circulation glomérulaire. En s'appuyant sur cette hypothèse, Csatary explique que dans toute néphrite où le cœur a conservé sa puissance, la grande circulation restant libre, le rapport sérine-globuline doit être élevé (ex. : rein ratatiné). Ce rapport doit au contraire être faible quand la circulation en retour est entravée, les œdèmes prononcés (ex. : néphrites avec dégénérescence amyloïde).

Dans la *fièvre*, au cours des néphrites, dans l'*urémie*, on verrait le rapport décroître. Tout au contraire, si l'on obtient la disparition des œdèmes, des épanchements pleurétiques et ascitiques, si l'on augmente l'énergie du cœur, le rapport sérine-globuline augmente. Le régime lacté absolu, qui n'a aucune influence sur l'accroissement des albumines totales, a souvent pour conséquence la diminution du rapport sérine-globuline.

D'après l'auteur, les variations du rapport sérine-globuline ne peuvent être expliquées ni par la *forme* de la néphrite, ni par son *intensité*, ni par des *modifications* de l'état général. Toutes ces conditions invoquées, la première par Senator, la seconde par Hoffmann, la dernière par Lecorché et Talamon, n'auraient d'après Csatary d'influence que si elles étaient capables de modifier la vitesse de la circulation au niveau du glomérule.

Il faut donc en revenir à l'étude comparative dont nous avons parlé et ne pas négliger à l'occasion l'analyse du sérum sanguin déjà préconisée par Bostock et Rayer, mais très délaissée de nos jours. Or, dans l'étude de l'albuminurie on comprend quelle importance il y aurait à préciser le rapport des deux albu-

([1]) Csatary, analysé in *Maly's Jahresbericht*, 1889, p. 444, et in *Deutsches Archiv f. klin. med.*, t. XXXVIII, p. 358-368.

mines du sérum à l'état physiologique et les variations de ce rapport dans le sang et dans l'urine suivant les états morbides.

Ainsi, ni l'observation, ni l'expérience n'ont réussi à établir pour la sérine et la globuline des propriétés physiques différentes de transsudation.

Les réactions chimiques spéciales à chacune de ces substances sont au contraire assez bien connues. Toutes deux sont coagulables par la chaleur et l'acide nitrique, de même que par la série des réactifs employés pour déceler les plus minimes quantités d'albumine dans l'urine, comme les réactifs généraux des alcaloïdes (iodures doubles de potassium et de mercure, tanin, acide picrique, etc.). Mais la globuline est précipitable dans l'urine et à froid par une solution aqueuse concentrée de sulfate de magnésie, *à la condition expresse que l'on opère en milieu neutre*, car dans une urine acide la sérine se trouve également précipitée par le sulfate de magnésie ; cette réaction la sépare nettement de la sérine.

Nous savons déjà que la globuline se rencontre surtout dans les néphrites aiguës et dans les premières périodes des maladies infectieuses. Ceci peut dépendre de l'augmentation réelle de la globuline dans le sérum, mais il faut qu'il y ait coexistence d'une lésion rénale, car rien ne prouve la plus grande diffusibilité de cette variété d'albumine au niveau des glomérules.

En supposant que des analyses ultérieures démontrent l'existence dans le sérum d'une quantité de globuline plus grande qu'à l'état physiologique, au cours des maladies infectieuses, il resterait à rechercher d'où cette globuline provient. Senator et Hoffmann émettent l'hypothèse d'une augmentation de la globuline dans le sang à la suite des destructions organiques profondes, mais où est la preuve de cette assertion ? Senator suppose également que l'albumine trouvée dans l'urine peut tirer son origine en tout ou en partie des épithéliums rénaux dont l'élément albumineux se rapproche beaucoup de la globuline. L'exfoliation de ces épithéliums, et le mélange intime de leurs détritus avec les urines expliqueraient la présence d'une certaine quantité de globuline décelable par l'examen chimique. Cette idée fort ingénieuse mérite confirmation, car, on ne comprendrait pas pour quel motif la globuline ne serait pas toujours prédominante dans les urines des néphrites à évolution rapide. On sait que, dans ces néphrites, les épithéliums sont presque toujours fortement lésés, cependant cette prédominance n'a jamais été établie.

Quand on soumet une urine fébrile à l'action successive de la chaleur et d'un acide faible (l'acide acétique, par exemple, ou mieux l'acide trichloracétique), on peut obtenir un coagulum dont les propriétés sont variables. Le plus ordinairement l'albumine se trouve précipitée à l'état de grains d'inégale dimension ou de flocons de forme irrégulière qui gagnent rapidement le fond du tube à expérience. L'albumine est dite alors *rétractile* (Bouchard) ; ce seul caractère permettrait d'affirmer l'existence d'une néphrite, aussi, quand on l'a constaté doit-on pratiquer assez fréquemment l'examen des urines, car, d'après la quantité d'albumine éliminée chaque jour, on peut juger de l'aggravation ou de la diminution du processus morbide.

Au contraire, si le coagulum est simplement formé par un *nuage homogène granuleux*, occupant toute la hauteur de la colonne d'urine soumise à l'ébullition, sans tendance à se précipiter à la partie inférieure du tube à expérience,

l'albumine est dite *non rétractile*, on peut éloigner l'idée de néphrite et accepter que l'albumine est d'origine hématogène, qu'elle provient d'une altération du sang et transsude à travers le rein dont la structure n'est pas modifiée.

On a objecté à cette opinion de Bouchard que des urines pauvres en albumine donnaient souvent un coagulum non rétractile, qu'il suffisait de prendre une urine fortement albumineuse et de l'étendre d'eau pour obtenir un degré de *dilution* tel que l'albumine fût coagulée sous forme de nuage sans apparence de rétractilité (Capitan). Nous avons répété cette expérience maintes fois et avec succès.

D'autre part, des recherches de Lépine et Cazeneuve [1], de Rodet ont établi qu'une simple *addition de sel* ou *d'acide acétique* déterminait à volonté la rétraction ou la non-rétraction de l'urine albumineuse. En outre, on rencontre assez fréquemment dans les urines fébriles des matières albuminoïdes qui ne sont pas coagulables par la chaleur seule. Le louche, le trouble, ou même le précipité non rétractile, qui apparaissent dès que l'on ajoute de l'acide acétique, ne sont pas constitués par de l'albumine vraie (sérine ou globuline), ils sont formés de *nucléo-albumines*, substances analogues aux mucines.

Toutes ces objections ne nous semblent pas absolument contraires à la doctrine générale de Bouchard sur les urines albumineuses fébriles. Le fait clinique conserve en tout cas son importance. Il est impossible, en effet, de ne pas voir le rapprochement qu'il y a entre les faits signalés précédemment et ceux indiqués par Senator et Hoffmann, à propos de l'albuminurie des pyrexies. Si réellement la globuline représente, comme ils le supposent, la presque totalité de l'albumine urinaire dans *la première période* des maladies générales, les résultats obtenus par Bouchard reçoivent une explication naturelle. Certains auteurs acceptent, en effet, qu'une faible quantité de globuline ne se rétracte pas sous l'influence de la chaleur et des acides à l'égal de la sérine et qu'elle peut persister à l'état de nuage. Les urines franchement non rétractiles seraient par suite des urines dans lesquelles la globuline représente la plus grande partie de l'albumine en suspension, mais cette hypothèse mérite d'être confirmée car nous avons vu précédemment que pour différencier la globuline de la sérine par le sulfate de magnésie, il fallait opérer en *milieu neutre*, et la plupart des analyses anciennes n'ont pas été faites avec cette méthode.

Conclure de là que le rein est indemne nous paraît prématuré. L'idée d'une *néphrite légère* ou d'une *néphrite congestive* avec albuminurie faible dont les lésions sont facilement réparables nous paraît aussi soutenable que l'hypothèse d'une modification particulière des albumines du sérum, d'une augmentation de leur diffusibilité, ou encore d'une inversion dans la formule habituelle de leurs rapports réciproques. D'autre part, il est difficile de prétendre que dans les albuminuries fébriles le rein ne souffre pas dans son rôle d'organe éliminateur, alors que les examens microscopiques démontrent qu'il échappe rarement aux assauts de la maladie.

Ainsi, à s'en tenir aux faits acquis par la clinique et l'expérimentation, il est aujourd'hui impossible de distinguer la sérine et la globuline trouvées dans l'urine des mêmes substances étudiées dans le sérum sanguin. Nous avons vu précédemment qu'on ne pouvait tenir aucun compte des essais de filtration de

[1] Lépine et Cazeneuve. *Soc. de biol.*, 1881.

l'urine albumineuse à travers les membranes animales. Les expériences de Pavy sur l'urine d'un phtisique, celles de Lépine sur la diffusibilité plus grande de l'albumine chez un malade atteint de néphrite chronique, après les repas, sont insuffisantes pour modifier cette conclusion. Tout au contraire, nous avons vu que les réactions chimiques constatées sur ces deux substances dans l'urine et dans le sang démontrent leur identité.

Les recherches déjà anciennes de Mialhe donnent encore à cette idée une confirmation indirecte. Il avait remarqué qu'en précipitant l'albumine du blanc d'œuf par l'acide nitrique, il ne pouvait arriver à dissoudre une très petite partie de ce précipité dans un excès d'acide. Cette réaction différencierait suffisamment l'albumine du blanc d'œuf de la sérine et de la globuline. Toutefois, cette opinion de Mialhe est discutable, car des quantités *minimes* de sérine et de globuline sont souvent réfractaires à un excès d'acide nitrique. Elles se distinguent surtout de l'ovi-albumine par le degré plus élevé de leur point de coagulation. Nous savons en outre que l'ovi-albumine se comporte physiologiquement d'une façon différente des albumines urinaires quand elle est injectée dans les veines, elle franchit le glomérule pour apparaître dans les urines après avoir lésé transitoirement le rein.

Par contre, on n'a jamais trouvé la moindre réaction chimique différentielle entre la sérine et la globuline du sang et celles que l'on trouve dans l'urine ; en tout cas on n'a pas signalé de réaction qui rappelât les caractères propres à l'albumine du blanc d'œuf. C'est une raison de plus en faveur de l'identité de l'albumine du sérum et de l'albumine urinaire acceptée déjà par Becquerel et Vernois.

Les recherches opiniâtres de Semmola, poursuivies pendant plus de trente années, ne peuvent encore, malgré leur intérêt, entraîner la conviction. C'est en vain que cet auteur rechercha les caractères physiques et les réactions chimiques distinctifs de l'albumine du sang chez les brightiques. La théorie de *la dyscrasie albumineuse*, défendue par Semmola, repose uniquement sur les propriétés de diffusibilité particulière de l'albumine du sérum, diffusibilité qui augmente avec les progrès de la maladie et l'abondance de l'albumine dans l'urine. On retrouverait alors l'albumine dans différentes sécrétions et surtout *dans la salive* et *dans la bile*. Dans le sérum normal, ou appartenant à des malades atteints d'albuminurie non brightique, d'albuminurie cardiaque entre autres, les albuminoïdes seraient diffusibles à un degré beaucoup moindre et cette diffusibilité ne serait nullement en rapport avec la quantité d'albumine éliminée par les urines. Ces résultats sont-ils suffisants pour assurer le succès de la théorie de la dyscrasie albumineuse ou, comme le dit Semmola, de l'*hétéralbuminhémie* ?

Il est bon d'attendre d'autres preuves, car si la dyscrasie albumineuse est problématique, la fréquence des lésions rénales dans les intoxications et les infections est aujourd'hui amplement démontrée. On sait que le sang sert de véhicule à un nombre illimité d'agents toxiques et infectieux dont l'action irritante laisse souvent des traces de son passage. *Aussi peut-on, jusqu'à démonstration contraire, dans le cas d'albuminurie avec albumine coagulable par la chaleur, accepter l'idée d'une altération du rein. En ce qui concerne l'élimination de la sérine et de la globuline, les observations les plus récentes n'ont pas démenti cette manière de voir.*

[*BRAULT.*]

En résumé, la constatation dans les urines des deux albumines isolées aujourd'hui dans le sérum à l'état normal, paraît inséparable de l'idée d'une lésion. C'est un point sur lequel il faudra revenir à propos de la pathogénie des néphrites. Semmola, opérant avec l'albumine du blanc d'œuf qui est, avons-nous dit, très différente des albumines du sang, serait arrivé à produire des néphrites. Lecorché, Talamon, Hayem, Senator, ont montré que cette albumine agissait comme une substance étrangère à l'égal d'un véritable poison. C'est donc par une induction hâtive que l'on accorde aux matières albuminoïdes du sang des propriétés analogues à celles de l'albumine du blanc d'œuf. Rien, en effet, ne démontre que la sérine et la globuline de l'urine soient des albumines modifiées.

Nous conclurons que l'albumine du sang ne passe jamais dans les urines sans que le rein soit altéré [1]. Il est possible que les caractères chimiques de cette albumine soient tout différents à l'état de santé et à l'état de maladie. Jusqu'à ce jour c'est là une hypothèse que ni la clinique ni l'expérimentation n'ont permis de vérifier.

B. — *PROTÉOSES URINAIRES*

1° PEPTONE ET PEPTONURIE. — 2° PROPEPTONES ET PROPEPTONURIE OU ALBUMOSES ET ALBUMOSURIE

On ne peut en dire autant de certaines substances albuminoïdes qui n'appartiennent pas à la constitution habituelle du sérum sanguin. Elles passent très facilement dans l'urine et il ne semble pas que le rein au moment de leur filtration soit altéré d'une façon manifeste; il s'agit du groupe des *protéoses urinaires* qui comprend : 1° la *peptone vraie*; 2° les *propeptones* ou mieux *albumoses*.

1° Peptone. Peptonurie. — On est autorisé à dire que la peptone ne se rencontre qu'exceptionnellement dans l'urine, car d'après Grainger-Stewart, chez 771 personnes en apparence bien portantes, elle n'a été rencontrée que 3 fois. Elle a été signalée pour la première fois dans l'urine par Hofmeister.

On acceptait il y a quelques années encore que son maximum de fréquence correspondait à la période de défervescence des maladies aiguës, en particulier au moment de la résorption des exsudats inflammatoires. C'était là par excellence la *peptonurie pyogène* (Maixner.) Elle fut également signalée dans les phases terminales de la pleurésie, de la pneumonie, des péritonites, des abcès en voie de guérison, du rhumatisme articulaire aigu, de la méningite cérébro-spinale, de la méningite tuberculeuse (Legroux), de la scarlatine (Arslan). Elle appartenait également à l'histoire de la phtisie pulmonaire, aux processus ulcératifs de l'intestin dans la fièvre typhoïde, dans le cancer (*peptonurie entérogène*), soit que la peptone n'ait pas subi sa transformation en albumine (Maixner), soit qu'elle provînt de la dissociation des tissus (Pacanowski).

[1] L'altération du rein est prise ici dans son sens le plus général, celui d'une perméabilité exagérée des capillaires du glomérule dépendant d'une lésion organique, d'une stase prolongée, d'une action nerveuse. Sous ces influences diverses, l'épithélium glomérulaire modifié ne peut s'opposer au passage de l'albumine (Heidenhain, Cornil et Brault, Lecorché et Talamon).

Pour des raisons de même ordre, Senator décrivit une *peptonurie hépatogène* dont l'apparition peut tenir à deux causes : soit aux produits de désintégration de la glande, soit à ce que la peptone incomplètement transformée au moment de son arrivée dans le foie reste dans le sang : d'où peptonhémie et peptonurie consécutives.

Fischel signala la *peptonurie puerpérale* au moment du travail d'involution de l'utérus. Grainger-Stewart l'aurait constatée dans 2 cas sur 25. Pour Köttnitz elle pourrait servir pendant la grossesse à affirmer la mort du fœtus et aurait de ce fait une grande importance diagnostique. Cette opinion a été combattue par H. Thomson, et depuis abandonnée par Köttnitz lui-même [1]. Il faudrait admettre aujourd'hui que la peptonurie des femmes enceintes dans les cas de macération du fœtus est due à la résorption ou à la diffusion d'*albumoses* provenant du liquide amniotique.

On conçoit que dans les intoxications et les états infectieux, le sang restant soumis aux lois de la désintégration générale des tissus on ait décrit une *peptonurie hématogène* indiquée par Miura dans l'empoisonnement par le phosphore, et par R. v. Jaksch dans le scorbut à la suite de la destruction des globules blancs. Miura aurait pu retrouver la peptone dans le tissu même du rein pendant le cours de l'intoxication phosphorée (*peptonurie néphrogène*). Enfin, on aurait constaté la peptonurie chez les aliénés et surtout chez les déments paralytiques. Certains auteurs lui ont accordé une grande valeur dans les cas où le diagnostic de l'aliénation mentale était incertain.

La liste des maladies dans lesquelles la peptone aurait été rencontrée est aujourd'hui très étendue; aussi doit-on se mettre en garde contre la valeur de ce symptôme. Bien souvent, en effet, la constatation de la peptonurie repose sur des procédés d'analyse défectueux.

De fait, on tend à admettre aujourd'hui avec Stadelmann, K. Sens, Stokvis, Hartogh, etc., que la *peptone vraie* (peptone de Kühne non précipitable par le sulfate d'ammoniaque à saturation) ne se rencontre presque jamais dans l'urine; d'après Hartogh on ne connaîtrait, en effet, qu'une seule observation de peptonurie due à v. Jaksch et relative à un malade atteint de scorbut.

Beaucoup de ces prétendues peptones signalées jusqu'ici ne sont que des variétés d'*albumoses* (*propeptones*). Enfin, dans bon nombre de cas étiquetés *peptonurie* il s'agissait simplement d'*urobilinurie* : Stokvis, Hartogh et Salkowski ont récemment démontré que l'urobiline donnait la réaction du *biuret* habituellement usitée pour caractériser les peptones; aussi, les différentes observations de peptonurie accompagnant l'empoisonnement aigu par le phosphore, les maladies du foie, la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu, le typhus, les hémorragies internes sont-elles erronées pour la plupart puisqu'il s'agissait là très vraisemblablement d'urobilinurie.

Si l'opinion de Schrötter est fondée, à savoir que les propeptones ne sont pas des intermédiaires à l'albumine et à la peptone mais bien des produits directs de dédoublement de l'albumine (cette substance se scinderait en albumoses, contenant du soufre dans leur molécule et peptones exemptes de soufre), il est difficile d'admettre dans tous les cas la peptonurie à l'exclusion de la propeptonurie ou albumosurie.

[1] *Deutsch. med. Woch.*, n° 44, 1889.

Quoi qu'il en soit de la réalité de la peptonurie vraie, on peut se demander quelles conditions seraient nécessaires à sa production alors que l'on sait d'une façon certaine que le sang normal ne contient pas trace de peptone.

Pour que la peptonurie apparaisse il faut, semble-t-il, que sous des influences pathologiques il y ait *peptonisation des albuminoïdes* des humeurs ou des tissus en certains points de l'organisme; il faut aussi que la peptone soit produite en telle quantité qu'elle puisse s'éliminer d'une façon appréciable par les urines.

Maixner nie toute relation de la peptonurie avec l'albuminurie : dans les cas où l'on rencontrerait à la fois la sérine et la peptone dans l'urine il faudrait penser à l'existence simultanée de deux états pathologiques pouvant, néanmoins, ne présenter entre eux aucune connexion. Telle n'est pas l'opinion de Senator, pour qui la peptone existerait dans toute urine albumineuse.

Ces différences d'interprétation tiennent vraisemblablement à la diversité des réactions mises en œuvre pour caractériser les peptones et pour les séparer de l'albumine. Il est d'ailleurs excessivement important d'ajouter que la peptone peut apparaître dans l'urine aux dépens de l'albumine dans des circonstances indépendantes de la maladie : c'est ainsi qu'une urine albumineuse abandonnée pendant quelque temps à la température relativement élevée d'une chambre, peut, après fermentations bactériennes, contenir des albumoses et même des peptones.

2° **Albumoses. Albumosurie.** — D'après ce qui vient d'être dit relativement à l'extrême rareté de la *peptonurie vraie*, nous savons que le terme de *peptonurie* sert improprement à désigner, en général, les cas de *propeptonurie* ou d'*albumosurie.*

Rappelons brièvement ce qu'on entend par *propeptones* ou *albumoses* : ce sont des substances intermédiaires aux albumines et aux peptones. Comme celles-ci, elles résultent des transformations que subit l'albumine sous l'influence des ferments digestifs, des acides, des alcalis, ou même de la vapeur d'eau surchauffée; les produits divers obtenus par l'action de ces différents agents sur l'albumine proprement dite se distinguent nettement de celle-ci en ce qu'ils *ne sont pas comme elle coagulables par la chaleur* : on les désigne sous le nom général de *protéoses.*

Les protéoses comprennent deux groupes : les peptones vraies et les propeptones ou albumoses. Les peptones vraies ne sont pas précipitées de leur dissolution par *le sulfate d'ammoniaque à saturation*, contrairement à ce qui a lieu pour les propeptones. En outre, celles-ci précipitent à froid, soit par l'acide nitrique, soit par le ferrocyanure acétique, mais les précipités ainsi obtenus se dissolvent à chaud pour reparaître pendant le refroidissement. Dans les mêmes conditions les peptones vraies ne donnent rien.

Les propeptones ou albumoses comprennent trois groupes (d'après Kühne) :

a. — Les hétéroalbumoses (ou hétéroprotéoses).
b. — Les protoalbumoses.
c. — Les deutéroalbumoses.

a. — Les *hétéroprotéoses* sont insolubles dans l'eau pure, mais solubles dans les solutions salines étendues d'où elles sont précipitées totalement par le chlorure de sodium à saturation.

b. — Les *protoprotéoses* sont solubles dans l'eau d'où elles sont précipitées

partiellement par le chlorure de sodium à saturation et totalement par ce même sel à saturation en présence de l'acide acétique.

c. — Les *deutéroprotéoses* ou protéoses secondaires se rapprochent davantage des peptones vraies; elles sont solubles dans l'eau d'où le chlorure de sodium à saturation ne les précipite pas, à moins que l'on n'opère en liqueur acétique auquel cas il y a précipitation partielle.

Telles sont les variétés d'albumoses les mieux connues : en existe-t-il d'autres? Étant donnée la grandeur relativement considérable de la molécule d'albumine on peut supposer que les intermédiaires à l'albumine et à la peptone vraie ne sont pas représentés par ces trois espèces seules, autrement dit, les variétés de propeptones sont peut-être assez nombreuses et l'on conçoit que les réactions qui permettent de les différencier ne puissent être nettement établies. Ces considérations pourraient jusqu'à un certain point expliquer comment on a pu signaler tant d'observations d'albumosurie ou d'albuminurie avec albumoses ou albumines à réactions singulières, assez différentes les unes des autres, pour que l'on puisse croire qu'il s'agissait dans chaque cas d'une espèce chimique spéciale. Il est assez naturel de penser avec Duclaux que l'on était en présence le plus souvent d'espèces identiques dont les réactions n'étaient différentes que par suite d'influences inhérentes au milieu et non à la nature même de l'albumose : c'est ainsi qu'une même espèce chimique pourrait se comporter différemment vis-à-vis d'un même réactif, suivant la concentration, la nature des sels, l'acidité du milieu urinaire.

Si l'on rejetait cette dernière hypothèse on pourrait chercher à classer les différentes variétés d'albumoses signalées jusqu'ici en les comparant aux types hétéro, proto et deutéroalbumoses précédemment décrits. Malheureusement, les auteurs ont le plus souvent négligé d'indiquer les conditions dans lesquelles ils ont opéré lorsqu'ils ont isolé ces variétés d'albumoses prétendues nouvelles; il eût fallu préciser davantage la composition et la réaction du milieu urinaire, la nature et la concentration des réactifs employés.

Bence Jones le premier avait constaté la présence de la propeptone urinaire dans un cas d'ostéomalacie. Langendorff et Mommsen confirmèrent ce résultat. Kühne l'aurait rencontrée dans une affection osseuse prise pour un ramollissement. Depuis, Fleischer dit l'avoir isolée de la moelle osseuse normale, Virchow de la moelle osseuse ostéomalacique. Enfin, certains auteurs ont prétendu qu'elle se retrouvait surtout dans les néoplasmes des os. On tend même à admettre aujourd'hui qu'une albumosurie abondante et continue, est un signe permettant d'établir sûrement le diagnostic clinique de *sarcomatose primitive multiple des os*; à cet égard on possède quelques observations dans lesquelles la coexistence de la myélomatose et de l'albumosurie a été nettement constatée. Elles sont de Kahler, Ribbinck, Huppert, Stokvis, Matthes et Seegelken, Naunyn, Ellinger, Senator et Rosin, Bradshaw, Buschstab et Schaposchnikoff : dans cette dernière observation comme dans celle de Bradshaw le diagnostic de sarcomatose primitive multiple établi pendant la vie à l'aide du signe albumosurie aurait été confirmé à l'autopsie. Bradshaw aurait d'ailleurs pu extraire de la moelle osseuse une matière albuminoïde donnant avec l'acide nitrique les réactions de la propeptone.

Mais l'albumosurie ne se rencontre pas seulement dans les affections

osseuses : il semble démontré, d'après un grand nombre d'observations publiées pendant ces dernières années, qu'elle puisse ou qu'elle doive même survenir au cours de toute maladie infectieuse. Senator l'a signalée chez un syphilitique présentant une augmentation de volume du foie et de la rate avec polyurie, chez un enfant trachéotomisé pour une laryngite diphtéritique, et enfin d'une façon constante chez les pneumoniques. Löb l'a constatée dans la rougeole; Heller dans la scarlatine; P. Sommerfeld, C. Cattaneo dans la plupart des infections aiguës survenant chez les enfants.

On peut se demander quelle est dans tous ces cas la signification de l'albumosurie.

En 1872, Gehrardt constatait le premier la coexistence de l'albumosurie et de la fièvre dans certaines maladies, sans chercher à définir les relations de cause à effet qui pouvaient unir l'une à l'autre, ainsi que viennent de le faire Krehl et Matthes.

Ces auteurs, après avoir constaté la présence d'albumoses (deutéroalbumoses) dans l'urine émise au cours de diverses infections, se sont demandé si l'albumose circulante n'était pas elle-même capable de déterminer la fièvre. L'expérience leur a démontré que l'injection sous-cutanée de deutéroalbumoses chez des lapins ou chez des chiens provoquait une élévation de température; ils ont ensuite reconnu que certaines fièvres aseptiques, suite de fractures non compliquées ou bien survenant après injections sous-cutanées de substances irritantes, telles que l'iode et le nitrate d'argent, s'accompagnaient aussi d'albumosurie. D'où cette hypothèse : la maladie entraînerait des modifications qualitatives dans les transformations qui se réalisent au cours des échanges d'albumines normales, modifications qui se traduiraient par la production d'albumoses capables de provoquer l'élévation de température. Poussant plus loin la théorie, ces mêmes auteurs admettent que ce fait de la production d'albumoses équivalant à des troubles dans les échanges nutritifs normaux, est plus caractéristique de la fièvre que l'hyperthermie considérée en elle-même; aussi certaines hyperthermies, celles qui peuvent être observées chez des hystériques par exemple, ne devraient-elles pas être qualifiées de fièvre puisqu'elles ne s'accompagnent pas d'albumosurie.

Les deux séries de faits que nous venons d'envisager : affections néoplasiques du tissu osseux et maladies infectieuses ou fébriles, sont bien ceux dans lesquels l'albumosurie s'observe le plus souvent; mais il en est d'autres où on la rencontre moins fréquemment; il convient cependant de les signaler.

Il en est ainsi dans certaines affections du tube digestif, lorsqu'il existe des lésions de la muqueuse gastrique par exemple, lésions qui permettent la résorption des matières albuminoïdes récemment élaborées, ainsi que Brieger l'a pu constater dans un cas d'ulcère rond. Senator observe le même phénomène chez un malade porteur d'un cancer de l'œsophage.

Koppen trouve des albumoses accompagnant et précédant l'albumine dans les urines d'individus atteints de maladies mentales; Senator relate un cas d'albumosurie accompagnant l'atrophie musculaire. Noël Paton rapporte l'observation assez curieuse d'un alcoolique éliminant jusqu'à 100 grammes d'albumoses par 24 heures (coagulables vers 60 degrés, et se déposant à l'état cristallin), chez lequel l'autopsie montra un foie gras, cirrhotique et l'absence de toute lésion

rénale. L'albumosurie a d'ailleurs été reconnue dans diverses affections du foie et dans l'empoisonnement par le phosphore (Grigoriantz).

Köttnitz l'aurait observée dans la leucémie alors que Senator dit ne l'avoir jamais rencontrée dans cette affection.

Patein a de plus attiré l'attention sur ce fait intéressant, que des propeptones ou des substances analogues peuvent apparaître dans les urines de brightiques soumis au régime lacté. E. Gérard a rapporté l'observation d'un malade ayant de 10 à 16 grammes d'albumine par litre avant l'institution du régime lacté et qui, après 2 jours de ce régime, élimina des urines non coagulables par la chaleur, mais précipitant abondamment par l'acide nitrique à froid; de ces urines il put extraire les trois variétés d'albumoses précédemment décrites : hétéro, protéo et deutéroprotéoses.

Albumines acéto-solubles. — Ces cas d'albumosurie survenant au cours du mal de Bright ou plus généralement de l'albuminurie paraissent être en relation assez étroite avec d'autres analogues dans lesquels non plus la propeptone, mais une albumine particulière soluble dans l'acide acétique dilué, s'est transitoirement substituée à l'albumine ordinaire.

Patein (¹), en 1889, a signalé pour la première fois l'existence d'une albumine « coagulable par la chaleur et par l'acide azotique, présentant toutes les propriétés de la sérine, s'en distinguant toutefois par cette différence unique, mais capitale, de se redissoudre par l'addition de quelques gouttes d'acide acétique ».

Bar, Menu et Mercier (²) ont observé depuis dans l'urine de femmes éclamptiques une albumine acéto-soluble apparaissant au moment des accès pour disparaître ensuite progressivement. Achard, Weil et Gourdet (³) ont rencontré une albumine analogue apparaissant chez un brightique après 2 mois de régime lacté; l'acéto-solubilité n'était pas persistante : 2 jours après la constatation de ce symptôme, on ne l'observait déjà plus ou seulement de façon peu marquée.

Combemale et Desoil (⁴) ont également publié une observation de néphrite d'origine palustre, avec albumine acéto-soluble. Le malade avait été mis au régime lacté, les urines étaient pauvres en urée et en chlorures. Lorsqu'on versait quelques gouttes d'acide acétique dans l'urine avant de la chauffer la coagulation ne se produisait pas. Si l'albumine était préalablement coagulée par la chaleur, l'addition d'acide acétique faisait disparaître le précipité.

Cette observation est donc conforme aux précédentes.

L'albumine était, au contraire, entièrement coagulable par la chaleur et l'acide trichloracétique, ou même à froid avec l'acide trichloracétique seul.

Cette modification de l'urine persista pendant 2 mois, mais d'une façon assez irrégulière, car certains jours une partie seulement de l'albumine était acéto-soluble.

La plupart des observations qui précèdent concernent des malades soumis *au régime lacté* et dont les urines étaient par suite *pauvres en chlorures*. En pareille circonstance il suffit d'ajouter une certaine quantité de chlorure de sodium

(¹) PATEIN. *Acad. des sciences*, 1889; *Soc. de biol.*, 1891.
(²) BAR, MENU et MERCIER. *Soc. de biol.*, 1897.
(³) ACHARD, WEIL et GOURDET. *Soc. de biol.*, 1897.
(⁴) COMBEMALE et DESOIL. Note sur un cas de mal de Bright avec albumine acéto-soluble. *Arch. provinciales de méd.*, 1899.

à l'urine pour que la précipitation de l'albumine se produise et persiste même après l'addition d'acide acétique. Ce serait donc une condition physique d'ordre assez banal qui expliquerait le phénomène de l'acéto-solubilité.

L'observation plus récente de A. Chauffard et X. Gouraud [1] diffère sensiblement des précédentes, ils la considèrent comme un fait de *globulinurie massive sans sérinurie* avec acéto-gélification. Le chiffre de globuline le plus élevé atteignit 27,70 dans les 24 heures. Mais les jours suivants la quantité quotidienne d'albumine baissa rapidement.

Plusieurs points sont à relever dans cette observation. Tout d'abord s'agit-il réellement de globulinurie? On peut le mettre en doute pour les motifs suivants : l'urine *était acide* et l'examen chimique ne dit pas qu'avant de faire agir le sulfate de magnésie elle ait été *neutralisée*. Or, c'est là, nous le savons, une condition indispensable, puisque la sérine est également précipitable par le sulfate de magnésie *en milieu acide*.

Il est donc possible que l'urine en question ait contenu une assez forte proportion de sérine.

En outre les urines étaient nettement *hypochloruriques* puisqu'elles contenaient la dose minime de 0,60 centigrammes de chlorures par litre, cette seconde condition expliquerait suffisamment, même avec la présence de sérine, l'acéto-solubilité.

Reste le phénomène curieux de la *gélification*, l'aspect des urines rappelant la transparence et la consistance de la *gélose* à une période de l'affection où l'albumine était d'ailleurs très abondante.

S'appuyant sur les propriétés physico-chimiques de cette albumine, Chauffard et Gouraud éloignent l'idée de néphrite pour accepter l'hypothèse d'une *hyperglobulinhémie*. Nous fondant sur les remarques faites précédemment, nous croyons que cette observation concerne probablement un fait de néphrite avec albumines modifiées.

Quelle est la nature de ces albumines spéciales et sous quelles influences se produisent-elles?

Vraisemblablement, ce sont des matières albuminoïdes déjà modifiées dans le sens de la peptonisation, assez voisines des acidalbumines et des hétéroprotéoses dont elles possèdent la plupart des caractères chimiques.

C. — *ALBUMINURIE MIXTE*

Senator a décrit sous ce terme des faits où l'on constatait dans l'urine la présence simultanée d'albumine coagulable et non coagulable par la chaleur ou les acides.

Les combinaisons les plus fréquentes sont les suivantes :

1° Propeptonurie et albuminurie; 2° propeptonurie et peptonurie; 3° propeptonurie alternant, précédant, ou suivant l'albuminurie.

Senator cite à l'appui l'observation d'un malade atteint d'albuminurie intermittente, chez lequel la propeptonurie est fréquemment sinon régulièrement le précurseur de l'albuminurie dont elle annonce en quelque sorte l'apparition.

Lassar a fait la même remarque chez les animaux badigeonnés avec du

[1] A. Chauffard et X. Gouraud. Globulinurie massive avec acéto-gélification. *Presse méd.*, juillet 1901.

pétrole, la peptonurie précédait l'albuminurie; Isaakidès a rassemblé dans sa thèse des faits concernant l'alternance de l'albuminurie et de la propeptonurie. Cependant on doit se mettre en garde contre les erreurs d'interprétation.

D'après Ter Grigoriantz, dans une urine abandonnée à elle-même, la propeptone peut se développer aux dépens de l'albumine, et même au bout de 5 jours elle peut disparaître en se transformant en peptone. Nous avons déjà signalé le fait précédemment. Cette question de la transformation possible des albumines urinaires est une des plus obscures. On ne sait encore aujourd'hui dans quelle mesure cette métamorphose est possible, et surtout si, favorisée par certaines conditions de milieu, elle n'est pas capable de se produire avec une grande rapidité. De pareils faits seraient bien de nature à diminuer l'importance attribuée à ces corps albuminoïdes intermédiaires. Il n'en peut résulter pour le médecin que l'obligation de pratiquer les analyses sur des urines fraîches ou conservées dans des vases d'une grande propreté pour éviter l'influence des substances étrangères et des ferments dont l'action se continue en dehors de l'organisme.

CHAPITRE II

RÉACTIONS CHIMIQUES DES ALBUMINES URINAIRES

Nous déterminerons dans trois paragraphes distincts les réactions chimiques :

A. — De la sérine et de la globuline.
B. — Des albumoses et des peptones.
C. — Des pseudo-mucines ou nucléo-albumines.

Les *réactifs* que l'on a conseillés pour la recherche et le dosage des albumines urinaires sont nombreux, mais tous ne sont pas également recommandables, car, à côté de ceux qui ne permettent pas de déceler les traces d'albumine, s'en rencontrent d'autres d'une sensibilité telle qu'ils précipitent les *substances alcaloïdiques* dans l'urine normale, substances dont la parenté avec les albumines est cependant déjà très éloignée.

Dans la pratique il faut écarter les réactifs nécessitant des manipulations longues et délicates pour ne s'arrêter qu'à ceux d'un emploi très simple qui peuvent donner en même temps des renseignements exacts (1).

A. — *RECHERCHE DE L'ALBUMINE PROPREMENT DITE : SÉRINE ET GLOBULINE*

Il est indispensable de filtrer l'urine avant de la soumettre à l'une quelconque des épreuves applicables à la recherche de la *sérine* et de la *globuline* et, par conséquent, au mélange de ces deux substances tel qu'il se présente dans la pratique. Quelquefois la filtration plusieurs fois répétée ne donne pas un

(1) Ce chapitre a été rédigé avec la collaboration de C. Michel, d'après le mémoire publié par lui dans le *Bulletin des sciences pharmacologiques*, nos 1, 4, 5, 1901.

liquide clair; aussi a-t-on conseillé d'agiter l'urine avant de la filtrer avec du *talc*, de l'*oxyde puce de plomb*, du *phosphate de chaux*, du *sous-nitrate de bismuth*. Mais, d'après Boymond, cette pratique expose à des erreurs, l'addition de ces substances entraînant la précipitation d'une certaine quantité d'albumine.

1° **Coagulation par la chaleur.** — On porte à ébullition l'urine filtrée contenue dans un tube à essai dont on chauffe seulement la partie supérieure. Qu'il se forme ou non un précipité, si léger soit-il, il faut ajouter dans le tube XV à XX gouttes d'acide nitrique pur, soit en moyenne l'équivalent du *vingtième* de la quantité d'urine à examiner.

L'existence d'un précipité se formant, persistant ou s'accentuant, après cette double épreuve, indique, à n'en pas douter, la présence de l'albumine.

Cette importante réaction doit être étudiée avec détails, car c'est à elle que le plus souvent on aura recours, le choix de l'acide nitrique exposant, ainsi que nous le disons plus bas, à moins d'erreurs que celui de l'acide acétique.

Remarques. — 1. *Redissolution du précipité.* — Si le précipité obtenu par la chaleur est redissous par l'acide nitrique, c'est qu'il est composé de *phosphates* ou de *carbonates terreux* et non d'albumine. Pour expliquer la précipitation de ces sels on admet qu'ils ne sont tenus en dissolution dans l'urine que grâce à un excès d'*acide carbonique*. L'ébullition chassant l'acide carbonique, les sels forment un dépôt assez homogène à reflet légèrement bleuâtre ou de couleur ambrée. On est exposé à le voir apparaître surtout dans les urines *faiblement acides*, à réaction *amphotère* et surtout dans les urines alcalines.

2. *Non-formation d'un précipité.* — Dans certaines urines albumineuses fortement alcalines contenant un abondant sédiment de carbonate d'ammoniaque ou de phosphate ammoniaco-magnésien, on peut n'observer après ébullition qu'un *trouble très léger*, alors que la quantité d'albumine dissoute est *relativement grande* : ici l'albumine est à l'état d'*alcali-albumine* non précipitable par la chaleur, aussi la coagulation n'apparaît en abondance qu'après l'*addition d'acide nitrique*.

Le trouble ou le simple louche obtenus par la chaleur peuvent être dans certains cas à peine appréciables, il faut alors examiner les tubes par transparence sur un fond noir.

Il est quelquefois nécessaire de prolonger l'ébullition, l'albumine se coagulant, en effet, très difficilement dans certaines urines pauvres en sels minéraux; dans ces circonstances, l'addition de *chlorure de sodium* ou de *sulfate de soude* peut favoriser la coagulation.

3. *Choix d'un acide.* — Dans le procédé qui vient d'être décrit l'*acide nitrique* a été choisi de préférence. On se sert aussi très fréquemment d'acide acétique, mais il est bon de savoir que son emploi comporte de sérieuses causes d'erreur.

On devra toujours l'employer dilué, au 1/10 par exemple, et ne jamais l'ajouter en excès. On sait, en effet, que les matières albuminoïdes peuvent, après avoir été portées à l'ébullition, se transformer en *produits solubles* (*acidalbumines*) intermédiaires à l'albumine et aux albumoses.

Ces solubilisations par l'acide acétique s'observent principalement dans les urines pauvres en *chlorures*, dans celles dont les albumines sont déjà modifiées du fait de la maladie, ou plus souvent par les fermentations bactériennes, ainsi que cela se produit lorsque l'urine a été abandonnée dans un vase exposé à l'air par une forte température.

Les albumines dont le coagulum se dissout avec une extrême facilité dans l'acide acétique, albumines dites *acéto-solubles*, ont été signalées tout d'abord, nous l'avons vu, par Patein, puis par Bar, Menu et Mercier, Achard, Weil et Gourdet. C'est dans les urines pauvres en chlorures, d'*albuminuriques au régime lacté*, qu'on les rencontre le plus souvent. On observe alors que l'urine, bien qu'albumineuse, ne donne pas sensiblement de coagulum lorsqu'on la porte à ébullition *après* l'avoir additionnée d'acide acétique. Si l'on attend la formation du coagulum albumineux *avant* d'ajouter l'acide acétique, on verra que sa redissolution est parfois difficile, mais qu'elle a lieu cependant en partie; la *portion dissoute est notable*, presque complète si l'ébullition a été prolongée en présence d'un excès d'acide, ainsi qu'on peut s'en convaincre en ajoutant au liquide filtré certains réactifs sensibles : acide trichloracétique, ferrocyanure de potassium, réactif de Tanret, etc.

Si on prend la précaution de *saturer l'urine de chlorure de sodium ou de sulfate de soude* avant de la porter à ébullition, on se placera dans des conditions parfaites pour obtenir la *précipitation totale de l'albumine* par la chaleur et pour obvier à la redissolution du coagulum albumineux dans l'acide acétique; aussi, l'épreuve par la chaleur ainsi pratiquée *est-elle des plus recommandables*.

En raison des causes d'erreur qui viennent d'être signalées, il est indiqué de substituer l'*acide nitrique* à l'acide acétique; même dans ces conditions, on pourra observer avec certaines urines albumineuses une redissolution partielle du coagulum, notamment si l'on a employé un *très grand* excès d'acide et si l'ébullition a été maintenue pendant un temps très long. Mais, c'est là un cas qui ne se présentera qu'*exceptionnellement*; et s'il convient d'éviter un excès d'acide nitrique, il *importe davantage*, il *est absolument nécessaire* même d'employer cet acide en *quantité suffisante*, la séparation de l'albumine *étant incomplète* lorsque l'on n'ajoute qu'une *trop petite quantité* d'acide. C'est qu'en effet les premières portions d'acide ajoutées s'unissent à l'albumine pour former dans l'urine une *combinaison soluble* (*acidalbumine*) d'où elle sera précipitée par une nouvelle addition d'acide nitrique, *ce dernier acide coagulant*, ainsi qu'on le sait, les *acidalbumines*.

On procédera donc de la façon suivante :

L'urine sera portée à l'ébullition; puis, qu'il y ait ou non coagulum, on l'additionnera de 1/20 à 1/10 de son volume d'acide nitrique. Dans ces conditions :

1° Les *albumoses ne sont pas précipitées*, car le coagulum nitrique de ces substances produit à froid se redissout à chaud;

2° Les *nucléo-albumines restent en dissolution*, à l'inverse de ce qui aurait eu lieu si l'on avait employé l'acide acétique;

3° Par contre, certaines substances autres que l'albumine peuvent être précipitées : l'*acide urique*, *les urates*, les *acides résineux*, provenant de l'ingestion de balsamiques (*tolu*, *capahu*, etc.); nous verrons plus loin en étudiant la réaction de Heller comment ces divers composés se différencient de l'albumine.

Dans un grand nombre de cas, il sera avantageux de recourir à l'emploi de l'*acide trichloracétique* : l'urine étant portée à l'ébullition, on l'additionnera de quelques gouttes d'une solution à 30 pour 100 de cet acide. Si le précipité est formé de sels terreux, il se dissout; il persiste, au contraire, s'il est albumineux. Les variétés d'albumines « acéto-solubles » ne font pas exception à cette

méthode, puisque l'acide trichloracétique les précipite toujours de leur dissolution acétique. Nous verrons d'ailleurs que l'acide trichloracétique précipite l'albumine sans qu'il soit nécessaire de porter l'urine à l'ébullition.

2° Recherche de l'albumine par l'acide nitrique à froid. — Réaction de Heller. — Dans un verre à expérience contenant environ 30 centimètres cubes d'urine filtrée on introduit, à l'aide d'une pipette touchant presque le fond du verre, de l'acide nitrique concentré, de manière à éviter, autant que possible, le mélange des deux liquides. Si l'urine est albumineuse, il se forme à la surface de séparation des liquides un trouble qui va en augmentant de bas en haut.

Remarques. — *Dans les urines riches en urates*, il se produit souvent un deuxième précipité au-dessus du coagulum d'albumine; les deux anneaux ainsi formés ne peuvent se réunir en un seul : ils sont toujours séparés par une zone transparente, où l'acide urique est maintenu en solution par l'acide nitrique en excès. D'ailleurs, il suffit d'étendre l'urine ou de la chauffer pour empêcher la précipitation de l'acide urique.

Avec les urines riches en urée on peut voir se produire un précipité *cristallin* de *nitrate d'urée*; il est également séparé de l'albumine par une couche transparente.

Les *nucléo-albumines* peuvent donner un anneau léger qui disparaît dès qu'on agite le mélange, car leur précipité est soluble dans l'acide en excès.

Les *acides résineux éliminés après ingestion de baume de tolu* ou de *copahu* sont précipités par l'acide nitrique; mais, à l'inverse de ce qui a eu lieu pour l'albumine, ces précipités sont solubles dans l'alcool.

Les *urines contenant des pigments biliaires*, de l'urobiline, de l'indican, donnent avec l'acide nitrique des anneaux diversement colorés qui n'ont rien de commun avec le coagulum albumineux.

3° Recherche de l'albumine par le ferrocyanure acétique (acide ferrocyanhydrique). — A 10 centimètres cubes d'urine filtrée, on ajoute de l'acide acétique (VIII à X gouttes) jusqu'à réaction franchement acide; s'il se produit un précipité (nucléo-albumines), on filtre. L'urine ainsi filtrée et acidifiée est ensuite additionnée de IV à V gouttes d'une solution de ferrocyanure de potassium au 1/20. Si l'urine est albumineuse, on voit apparaître un précipité floconneux blanc jaunâtre. Lorsque la quantité d'albumine est faible, le précipité n'apparaît qu'au bout de quelques minutes.

Remarques. — Les *pseudo-mucines* (nucléo-albumines) sont précipitées par la simple addition d'acide acétique; l'albumine, au contraire, n'est précipitée en liqueur acétique qu'en présence du ferrocyanure de potassium.

Par cette méthode, les constituants normaux de l'urine ne sont pas précipités; l'acide urique déplacé par l'acide acétique ne se sépare qu'au bout de quelques heures.

Les *albumoses* sont précipitées à froid par le ferrocyanure acétique, mais le précipité est soluble à chaud.

4° Recherche de l'albumine par l'acide trichloracétique. — Quelques gouttes d'une solution à 30 pour 100 de cet acide ajoutées à l'urine albumineuse déterminent la production d'un coagulum qui ne disparaît pas à chaud. Son usage est en somme bien préférable à celui de l'acide acétique.

Les *albumoses* sont également précipitées à froid, mais le précipité disparaît dès qu'on le porte à ébullition.

L'acide trichloracétique ajouté à une urine normale ne peut en précipiter que ses pseudomucines ou (après quelques heures) son acide urique.

L'*acide sulfosalicylique* (d'après Roch, William, etc.) est, comme le précédent, un réactif très sensible de l'albumine; on l'emploie comme l'acide trichloracétique en solution de 20 à 30 pour 100.

5° **Recherche de l'albumine par les sels de mercure.** — Les sels de mercure forment la base de nombreux réactifs dont les deux plus usuels sont :

Le *réactif de Tanret* : bichlorure de mercure, 1 gr. 35; iodure de potassium, 3 gr. 32; acide acétique cristallisable, 20 centimètres cubes; eau distillée q. s. pour 100 centimètres cubes.

Le *réactif de Spiegler* modifié par Jolles : bichlorure de mercure, 10 grammes; acide succinique, 20 grammes; chlorure de sodium, 10 grammes; eau 500 centimètres cubes.

Le réactif de Tanret doit être ajouté en excès à l'urine, car la combinaison albumino-mercurique est soluble dans l'albumine non encore combinée. Dans ces conditions, s'il se forme, à froid, un précipité ne disparaissant *ni par la chaleur*, *ni par addition d'alcool*, l'urine examinée est albumineuse.

Si l'on emploie le réactif de Spiegler on acidulera tout d'abord fortement l'urine par l'acide acétique, puis on l'additionnera de réactif en opérant comme il a été dit pour la réaction de Heller; si l'urine est albumineuse on voit se former à la surface de séparation des deux liquides un anneau blanchâtre plus ou moins épais.

Remarques. — Les réactifs à base de sels de mercure, et en général les réactifs d'alcaloïdes, sont considérés comme ayant une *sensibilité exagérée* puisqu'ils agissent sur d'autres substances que la sérine et la globuline. Ils précipitent en effet *à froid* toutes les matières albuminoïdes, y compris les *peptones vraies*, les *alcaloïdes naturels* (quinine, morphine, etc.) ou *artificiels* (antipyrine). Les précipités obtenus avec l'albumine sont *seuls insolubles à chaud*; les précipités dus aux albumoses, aux peptones, aux alcaloïdes sont, au contraire, *solubles à chaud*, ou même *à froid après addition d'alcool*.

Les *pseudomucines* sont également précipitées par ces réactifs, mais il est facile de les rechercher tout d'abord au moyen de l'acide acétique.

D'après Brasse, les *leucomaïnes*, telles que la xanthine, l'hypoxanthine, l'*allantoïne*, la *créatine* et la *créatinine* ne seraient pas précipitées par le réactif de Tanret; Méhu avait avancé le contraire en ce qui concerne la *xanthine* et la *créatinine*.

DE LA SENSIBILITÉ DES DIFFÉRENTES RÉACTIONS PROPRES A LA RECHERCHE DE L'ALBUMINE DANS L'URINE

Voici des chiffres qui expriment approximativement le degré de sensibilité des diverses réactions que nous avons citées :

1° La *coagulation par la chaleur* avec addition d'acide nitrique permet de déceler jusqu'à 5 centigrammes d'alb. par litre (Laache), soit au. 1/20 000
2° La *réaction de Heller* est, d'après Almen, sensible au. 1/40 000

3° Le *ferrocyanure acétique* (Hofmeister) est plus sensible encore, soit au 1/50 000
4° Les *acides trichloracétique, sulfosalicylique* permettraient, comme le ferrocyanure, de déceler jusqu'à 2 centigrammes par litre, soit au 1/50 000
5° Les *réactifs de Tanret*, de *Spiegler*, et en général les réactifs des alcaloïdes (tannin, acide picrique, phosphotungstique, etc.), seraient sensibles au. . . . . . . 1/100 000 au moins.
Parmi les *réactions colorées*, celle du *biuret* ne serait sensible qu'au 1/10 000, celle de *Millon*, au 1/20 000

Dosage de l'albumine

Le procédé le plus exact et aussi le plus simple pour doser l'albumine dans l'urine consiste à *coaguler cette substance par la chaleur*, à séparer et à peser le coagulum après l'avoir convenablement lavé. C'est ce procédé que nous décrirons tout d'abord.

Nous avons vu précédemment que la précipitation de l'albumine par la chaleur *était incomplète* : lorsque l'urine était pauvre en *sels minéraux*, notamment en chlorures; lorsque sa *réaction* était *alcaline*. Nous savons, de plus, que les *phosphates* peuvent être précipités en même temps que l'albumine dans les urines *alcalines* ou dans celles dont l'acidité est trop faible. Enfin, nous avons insisté sur ce fait, à savoir que, très souvent, l'*acide acétique entrave la précipitation de l'albumine* (acéto-solubilité), à moins toutefois que l'on n'ait pris la précaution d'ajouter à l'urine soit du chlorure de sodium, soit du sulfate de soude ou de magnésie.

Toutes ces considérations nous expliquent pourquoi le dosage de l'albumine ne peut être pratiqué *par simple coagulation en présence de l'acide acétique*, pourquoi il est nécessaire, dans la plupart des cas, de modifier la réaction de l'urine et sa teneur en sels avant de la porter à l'ébullition.

I. — DOSAGE DE L'ALBUMINE PAR COCTION

A 50 centimètres cubes d'urine filtrée on ajoute quelques gouttes d'acide acétique dilué et 2 grammes de chlorure de sodium purifié. On chauffe dans une capsule de porcelaine ou un bécherglas sur un feu doux jusqu'à ébullition légère; celle-ci est maintenue pendant quelques secondes; on remue à l'aide d'un agitateur afin d'empêcher les flocons d'albumine de s'attacher au fond de la capsule. Lorsque l'albumine est ainsi coagulée, on verse l'urine sur un filtre *sans plis* et *taré à* 100° (papier Berzélius); on rassemble avec de l'eau chaude les derniers flocons restés dans la capsule, on les jette sur le filtre, ou l'on continue les lavages à l'eau bouillante jusqu'à ce que le filtratum ne contienne plus de chlorure de sodium. Ceci fait, on lave à l'alcool puis à l'éther. Le filtre est enfin desséché à 100°, puis pesé. Son augmentation de poids représente la quantité d'albumine contenue dans 50 centimètres cubes d'urine.

Remarques. — *Quantité d'urine employée pour le dosage.* — La simple recherche qualitative doit déjà fournir des indications quant à la richesse relative de l'urine en albumine, et c'est d'après cette première constatation que l'on jugera s'il convient d'opérer le dosage sur une quantité supérieure ou inférieure à 50 centimètres cubes. Cette dernière quantité est convenable pour les cas où l'urine contient de 0 gr. 60 à 2 grammes d'albumine par litre environ.

Choix des sels qu'il convient d'ajouter à l'urine. — Au lieu de chlorure de sodium, on peut ajouter d'autres sels à l'urine : *du sulfate de soude* ou *du sulfate de magnésie* par exemple. L'addition de sulfate d'ammoniaque conseillée par quelques auteurs n'est pas très recommandable, car elle peut donner lieu à la formation d'urate d'ammoniaque ou de précipités contenant des pigments urinaires. Mais, comme la précipitation et les lavages se font à chaud, la formation d'un coagulum albumineux souillé d'urate d'ammoniaque est improbable.

Dans les cas où on emploie les sulfates de soude ou de magnésie, la dose de 4 pour 100 n'est pas toujours suffisante; il est mieux alors d'ajouter à l'urine un volume égal d'une solution saturée de sulfate de soude ou de magnésie (Panum).

La précipitation de l'albumine est-elle complète? — Dans tous les cas, il est bon de s'assurer que l'albumine est *totalement précipitée* en ajoutant au filtratum, soit du ferrocyanure de potassium acétique, soit de l'acide trichloracétique.

Si les urines ne contiennent que de l'albumine ordinaire (sérine et globuline) on constate que les réactifs sensibles ajoutés soit au filtratum, soit à l'eau de lavage ne donnent ni précipité ni trouble. Mais si, outre la sérine et la globuline, l'urine contient des *albumoses* plus ou moins éloignées des termes albumine et peptone vraie, on observe ordinairement que le filtratum chargé de chlorures, de même que les eaux de lavage, donnent, à froid, des précipités avec le ferrocyanure de potassium acétique, l'acide trichloracétique, le réactif de Tanret, etc..., précipités qui sont solubles à chaud.

On a objecté que les albumoses ainsi décelées pouvaient prendre naissance aux dépens de la sérine et de la globuline, sous l'influence de la chaleur, de l'acide acétique, des lavages prolongés, etc.... Comment expliquer alors que ces mêmes opérations appliquées à nombre d'urines manifestement albumineuses ne déterminent pas chez elles la formation de semblables albumoses?

Il n'en est pas moins vrai que beaucoup d'urines ne contenant que de la sérine et de la globuline *au moment de l'émission* peuvent renfermer des albumoses produites sous l'influence de fermentations bactériennes lorsqu'elles séjournent trop longtemps à une température élevée dans les chambres de malades.

Correction nécessitée par la présence des sels. — Les sels de l'urine et ceux que l'on y a ajoutés dans le but de favoriser la précipitation peuvent être englobés dans le coagulum au point que des lavages prolongés ne permettent pas de les éliminer complètement. C'est pourquoi on conseille, pour les dosages où une grande exactitude est nécessaire, d'incinérer le filtre et l'albumine et de déduire le poids des cendres ainsi obtenues de la quantité d'albumine brute primitivement trouvée.

Emploi de l'acide trichloracétique. — On peut, dans le dosage de l'albumine tel que nous l'avons indiqué plus haut, substituer l'acide trichloracétique à l'acide acétique. Mais si l'on maintient l'addition de 4 pour 100 de chlorure de sodium à l'échantillon d'urine, cette substitution est sans intérêt.

Il n'en est plus de même lorsqu'on se propose de doser l'albumine sans addition de sels à l'urine; l'acide trichloracétique permet alors d'obtenir une précipitation complète. Obermayer a vu, en effet, que cet acide formait avec l'albumine une combinaison instable que les lavages à l'alcool, à l'éther et la dessiccation détruisaient complètement.

D'après ces données, on peut doser l'albumine en ajoutant à l'urine filtrée 2 à 3 pour 100 d'acide trichloracétique : on porte à l'ébullition; le coagulum séparé sur un filtre taré est lavé d'abord avec une solution faible d'acide trichloracétique, puis à l'alcool, et enfin à l'éther. On sèche et on pèse comme précédemment.

II. — DOSAGE APPROXIMATIF DE L'ALBUMINE

Les procédés cliniques, c'est-à-dire applicables « au lit du malade », présentent pour le médecin un intérêt évident; aussi conçoit-on que l'on en ait proposé un grand nombre.

A. — Dans le cas particulier, un « procédé volumétrique », avec indicateur coloré ou autre montrant que la précipitation de l'albumine est achevée, rendrait de très grands services; il n'en existe pas actuellement d'une exactitude telle que son emploi paraisse devoir se généraliser, et c'est bien plus à titre d'exemple que pour en recommander l'usage que nous décrivons brièvement le suivant.

Procédé volumétrique à l'acide sulfosalicylique : A 10 ou 20 centimètres cubes d'urine diluée de 2 ou 3 fois son volume d'eau, on ajoute II gouttes d'une solution à 1 pour 100 d'acide amido-azo-benzol-disulfonique (Echtgelb des Allemands). Dans cette liqueur, on verse goutte à goutte au moyen d'une burette graduée une solution à 20 pour 100 d'acide sulfosalicylique jusqu'à coloration rouge brique persistante, indiquant la fin de la précipitation de l'albumine; *un* centimètre cube de la solution sulfosalicylique = 0,01006 d'albumine (Wassilyew).

Tanret a également fait connaître un procédé volumétrique, basé sur l'emploi de son réactif et du bichlorure de mercure comme indicateur.

B. — Les méthodes qui consistent à précipiter l'albumine par un réactif approprié et à mesurer le volume du précipité rassemblé au fond d'un tube gradué, pour en déduire la quantité d'albumine cherchée, sont à peu près les seules usitées dans les recherches cliniques. Nous décrirons rapidement la plus connue, qui est celle d'Esbach.

Méthode d'Esbach. — Dans le tube ou albuminimètre d'Esbach, on verse de l'urine filtrée jusqu'au trait marqué U et du réactif citro-picrique (acide picrique, 10 gr.; acide citrique, 20 gr.; eau, 1000), jusqu'au trait supérieur, marqué R. Après avoir bouché et renversé plusieurs fois le tube de manière à effectuer le mélange des deux liquides, on l'abandonne au repos pendant vingt-quatre heures. Au bout de ce temps, on lit la graduation qui limite la partie supérieure du précipité, c'est-à-dire le chiffre qui indique la quantité d'albumine contenue dans un litre de l'urine examinée. Si l'urine renferme plus de 4 pour 1000 d'albumine et si sa densité est supérieure à 1008, il convient de la diluer.

Cette méthode fournit des résultats grossiers; les erreurs sont tantôt par excès tantôt par défaut; elle est surtout utile dans les cas où l'on se propose de suivre les variations du taux journalier de l'albumine chez un même malade; en opérant toujours dans les mêmes conditions de dilution et de température, on trouvera pour les rapports qui expriment ces variations des chiffres à peu près exacts. La température exercerait, en effet, une certaine

influence sur la densité du précipité (Schultz et Christensen). Nous l'avons constaté maintes fois, le tassement de l'albumine s'exagère par la chaleur. En d'autres circonstances les flocons d'albumine restent suspendus comme s'ils étaient incorporés à de la mucine, et l'on n'obtient leur précipitation que par une centrifugation prolongée. Peut-être pourrait-on modifier la graduation du tube d'Esbach par ce procédé (Brault, Lépinois).

III. — SÉPARATION DE LA SÉRINE ET DE LA GLOBULINE

Les réactions précédemment étudiées : coagulation par la chaleur, par la méthode de Heller, par le ferrocyanure acétique, sont applicables à la recherche de l'albumine proprement dite, c'est-à-dire au mélange de sérine et de globuline. Mais elles conviennent également pour les cas, exceptionnels d'ailleurs, où l'une ou l'autre de ces albumines existerait isolément dans l'urine. Nous savons, en effet, que ces deux substances possèdent un très grand nombre de propriétés communes ; à part certaines particularités, difficilement appréciables, concernant leur pouvoir rotatoire et leur température de coagulation, il n'est guère qu'un seul caractère qui permette de les différencier nettement : il est relatif à leur solubilité dans l'eau ou dans les dissolutions salines.

a. — La *sérine* est soluble dans l'eau pure. Le sulfate de magnésie à saturation ne la précipite pas de ses dissolutions neutres (*en milieu acide il y a précipitation*).

b. — La *globuline* est insoluble dans l'eau pure, mais soluble dans les dissolutions salines *faibles* de chlorure de sodium et de sulfate de magnésie ; le sulfate de magnésie à saturation la précipite de ces dissolutions *en milieu neutre*.

Méthode de Hammarsten. — Pour séparer la sérine de la globuline, on opère de la façon suivante :

Si l'urine est acide on l'additionne d'une lessive alcaline (soude ou potasse) très étendue, jusqu'à disparition de la réaction acide ; il est commode pour cela d'employer de la soude déci-normale, que l'on ajoute jusqu'à virage de la *phtaléine.* Ceci fait, on laisse reposer, puis on filtre pour séparer les phosphates précipités.

A 50 centimètres cubes d'urine ainsi neutralisée et filtrée (à 100 centimètres cubes si l'urine est faiblement albumineuse), on ajoute 50 gr. de sulfate de magnésie pulvérisé ; on agite pour favoriser la dissolution de ce sel et on abandonne le tout au repos pendant vingt-quatre heures. On rassemble ensuite le précipité sur un filtre Berzélius taré, on le lave avec une solution saturée de sulfate de magnésie jusqu'à ce que le filtratum ne précipite plus par la chaleur ou l'acide nitrique (sérine entraînée par les lavages). On porte alors le filtre à l'étuve à 100° pendant plusieurs heures, afin de rendre la globuline insoluble dans l'eau des lavages qui doivent être pratiqués après cette dessiccation. Ces lavages sont faits avec de l'eau chaude, jusqu'à ce que le filtratum ne contienne plus de sulfate de magnésie. On lave enfin à l'alcool et à l'éther, puis on pèse après dessiccation à 100°. Si l'on craint que les lavages n'aient été insuffisants, on peut incinérer le filtre et déduire le poids des cendres du premier résultat trouvé.

a. — Au lieu de peser directement la globuline, il est plus commode de

doser la sérine dans le liquide filtré après saturation par le sulfate de magnésie. Pour cela, on acidule le filtratum par l'acide acétique et on porte à l'ébullition (déjà à froid la simple addition d'acide acétique détermine la précipitation de la sérine); on filtre et on lave le précipité sur un papier Berzélius taré, on pèse. On a ainsi le poids de la *sérine* contenue dans un volume donné d'urine ; si, d'autre part, on a dosé les albumines totales, on aura *par différence* le poids de la *globuline*.

b. — Hofmeister et Pohl recommandent un procédé analogue basé sur ce fait que la globuline est précipitée de l'urine par le sulfate d'ammoniaque, ajouté après neutralisation, *jusqu'à demi-saturation*. Ils emploient donc une solution saturée de sulfate d'ammoniaque qu'ils ajoutent à volume égal d'urine préalablement neutralisée par l'ammoniaque; la sérine reste en dissolution; la globuline séparée sur un filtre taré est lavée avec une solution à demi saturée de sulfate d'ammoniaque; on opère ensuite, comme précédemment. On peut craindre, en employant ce dernier procédé, que la globuline ne soit mélangée d'urate d'ammoniaque, aussi les auteurs conseillent-ils de filtrer aussitôt qu'un précipité blanc et floconneux de globuline apparaît, soit au bout d'une heure.

B. — *RECHERCHE DES ALBUMOSES ET DES PEPTONES*

Nous avons indiqué précédemment ce qu'on entend par « protéoses », « albumoses » et « peptones ». Nous avons défini les différentes variétés de protéoses qui correspondent aux divers stades du dédoublement, par hydrolyse ou par digestion, de la molécule d'albumine, à savoir : les *hétéroalbumoses*, les *protoalbumoses*, les *deutéroalbumoses*, et enfin les *peptones vraies*. A la vérité, les différences de réaction qui justifient ces distinctions ne sont que très peu marquées, surtout si l'on considère deux espèces voisines, les proto- et les deutéroalbumoses, par exemple. C'est pourquoi il est difficile, après avoir reconnu la présence d'une albumose dans l'urine, de l'identifier avec l'une quelconque de ces variétés.

Il est exceptionnel d'ailleurs que l'une d'entre elles se présente isolément. C'est habituellement un mélange de plusieurs variétés d'albumoses que l'on rencontre, accompagnant ou non la sérine et la globuline, dans le liquide urinaire. Néanmoins, si dans l'espèce une différenciation rigoureuse est impossible, on peut, de l'ensemble des caractères qui se dégagent des réactions observées, déduire que telle albumose est plus ou moins éloignée du type « peptone vraie » et plus ou moins voisine, par conséquent, du type « hétéroalbumose ».

Nous rappelons ici que la peptone vraie de Kühne (non précipitable par le sulfate d'ammoniaque à saturation) n'a jamais été rencontrée dans l'urine d'une façon certaine. Dans presque tous les cas observés de prétendue « peptonurie », il s'agissait d'albumosurie avec « deutéroalbumoses », substances d'ailleurs très voisines des peptones vraies de Kühne, et sensiblement identiques aux peptones de Brücke (non précipitables par le ferrocyanure acétique).

En somme, l'*albumosurie avec deutéroalbumoses* paraît constituer ce que l'on désignait autrefois sous le nom de *peptonurie*, alors que le terme « albumosurie » ou « propeptonurie » était réservé aux cas dans lesquels on avait ren-

contré des albumoses du type « hétéroprotéoses », albumoses souvent appelées « corps de Bence-Jones ». Ces remarques étant formulées, voici quelles sont les principales propriétés et réactions des albumoses :

Solubilité. — Comme la globuline, l'*hétéroalbumose* est insoluble dans l'eau pure, mais soluble dans les solutions salines faibles.

Les *proto-* et les *deutéroalbumoses* sont au contraire solubles dans l'eau pure. Toutes les albumoses sont solubles dans les solutions salines faibles, dans les acides dilués, dans les alcalis et les carbonates alcalins.

Action du sulfate d'ammoniaque. — Toutes les albumoses en solution, soit neutre, soit faiblement acide ou alcaline, sont précipitées par le sulfate d'ammoniaque à saturation : *Cette importante réaction les distingue des peptones vraies* (Kühne).

Action du chlorure de sodium. — En liqueur neutre, le chlorure de sodium à saturation précipite : *presque complètement* les *hétéroalbumoses*; *partiellement* (1/2 environ) les *protoalbumoses*; il ne précipite *pas du tout* les *deutéroalbumoses*. — En liqueur acétique, les protoalbumoses sont complètement précipitées alors que les deutéroalbumoses ne le sont que partiellement par le chlorure de sodium à saturation.

Action de la chaleur. — 1° D'après Neubauer, Vogel et Huppert, une solution (en liqueur chlorurée sodique à 1 pour 100) saturée d'*hétéroalbumose* se trouble lorsqu'on la chauffe; la précipitation atteint son maximum à 60°. Le précipité est soluble dans un grand excès d'acide acétique, mais il résiste après élévation de température (au-dessus de 60°) ou après addition de chlorure de sodium.

2° Si on dilue cette même solution saturée d'hétéroalbumose avec un soluté de chlorure de sodium de concentration au moins égale à la sienne, on observe que le trouble produit sous l'influence de la chaleur est d'autant moins marqué que l'addition de sel a été plus grande; il arrive même, lorsque la proportion de chlorure de sodium est devenue suffisante, que toute précipitation (par la chaleur) cesse.

3° D'après Kühne et Chittenden, on peut, avec certaines solutions contenant du chlorure de sodium et des hétéroalbumoses en proportions convenables, observer la production d'un trouble laiteux sous l'influence de la chaleur, trouble qui disparaît à l'ébullition pour reparaître pendant le refroidissement.

Ces réactions peuvent paraître assez obscures; néanmoins, nous avons cru devoir les signaler parce que nous pensons qu'elles peuvent expliquer certains des résultats si peu concordants présentés par quelques expérimentateurs concernant des urines chargées d'hétéroalbumoses. Elles montrent notamment que la concentration saline des liqueurs de même que le rapport existant entre les quantités de sel et d'albumose jouent un rôle important dans la précipitation de cette dernière par la chaleur.

4° Les solutions de *protoalbumoses* saturées de chlorure de sodium sont à peine précipitées par la chaleur; celles de *deutéroalbumoses*, dans les mêmes conditions, ne le sont pas du tout.

Action de l'acide nitrique. — Les solutions d'*hétéroalbumoses* sont précipitées par l'acide nitrique à froid; le précipité est soluble à chaud. Dans les mêmes conditions, les deutéroalbumoses ne sont précipitées qu'en présence du chlorure de sodium à saturation.

Réaction du ferrocyanure acétique. — En liqueur acétique, le ferrocyanure

de potassium précipite les hétéro- et les protoalbumoses; il ne précipite pas sensiblement les deutéroalbumoses (peptones de Brücke). Les précipités obtenus à froid sont solubles à chaud.

L'acide trichloracétique précipite toutes les albumoses à froid; la précipitation est d'autant plus facile qu'on s'éloigne du type deutéro- pour remonter au type hétéroalbumose. Les précipités sont solubles à chaud, ou même à froid, dans les alcalis.

Les réactifs d'alcaloïdes. — Les acides phosphotungstique, phosphomolybdique ne précipitent complètement que les hétéroalbumoses. Le tanin acétique précipite toutes les albumoses; mais dans le cas des deutéroalbumoses, le précipité est soluble dans un excès de réactif. Les iodures doubles de potassium et de mercure, l'acide picrique donnent des précipités qui sont solubles à chaud.

Les réactions colorées : *xanthoprotéique*, *de Millon*, *celle du biuret*, qui sont des réactions générales des matières albuminoïdes, s'appliquent naturellement aux albumoses.

Recherche des albumoses dans l'urine. — Différentes méthodes basées sur les réactions précédemment étudiées peuvent être employées pour la recherche des albumoses.

1° *Séparation des albumoses et de l'albumine (sérine globuline).* — L'urine est saturée de chlorure de sodium, acidulée par l'acide acétique puis portée à l'ébullition. On filtre le liquide bouillant; la sérine et la globuline restent sur le filtre, tandis que les albumoses passent dans le filtratum *d'où elles se précipitent en partie pendant le refroidissement.*

2° Le liquide filtré provenant de la séparation de l'albumine donne les réactions suivantes s'il contient des albumoses :

A. — L'acide nitrique donne (avec les hétéroalbumoses) à froid un précipité soluble à chaud.

B. — Le ferrocyanure et l'acide acétique, l'acide trichloracétique, le tanin acétique, le réactif d'Esbach, le réactif de Tanret, etc..., donnent, à froid, des précipités qui disparaissent à l'ébullition.

C. — Le filtratum provenant de la séparation de l'albumine, alcalinisé par la soude, puis additionné de quelques gouttes d'une solution très étendue de sulfate de cuivre, se colore en rose violet s'il contient des albumoses (réaction du biuret).

La réaction du biuret se produit avec la sérine et la globuline comme avec les albumoses; c'est donc à tort qu'elle a été indiquée dans certains ouvrages comme spécifique de ces dernières. C'est une réaction générale commune à toutes les matières albuminoïdes, aussi ne peut-elle servir à caractériser les albumoses qu'en l'absence de sérine et de globuline.

Recherches des deutéroalbumoses (peptones des anciens auteurs). — Certaines des réactions précédemment indiquées, notamment celles qui sont basées sur l'emploi de l'acide nitrique, du ferrocyanure acétique, de l'acide trichloracétique, permettent surtout de déceler la présence des *hétéro-* et des *protoalbumoses.* Les *deutéroalbumoses* (peptones urinaires des anciens auteurs, peptones de Brücke), dont la précipitation est moins facile, peuvent être reconnues en soumettant le liquide urinaire débarrassé de sérine et de globuline aux épreuves suivantes :

a. — Hofmeister conseille d'additionner l'urine débarrassée de ses albumines (sérine, globuline) de 1/5 de son volume d'acide acétique glacial, puis de quelques gouttes d'une solution d'acide phosphotungstique (voir plus loin). Il y a formation (immédiatement ou seulement au bout de quelques minutes) d'un trouble laiteux, si l'urine contient des « peptones ».

b. — Le même auteur extrait la peptone de l'urine en opérant de la façon suivante : à 1/2 litre d'urine on ajoute 10 centimètres cubes d'une solution concentrée d'acétate de soude, puis, goutte à goutte, du perchlorure de fer jusqu'à coloration rouge persistante ; on porte à l'ébullition que l'on maintient jusqu'au moment où tout le fer est précipité à l'état d'acétate basique entraînant avec lui la sérine et la globuline coagulées. On filtre ; le filtratum ne doit plus contenir ni fer ni albumine ; on l'additionne de 1/10 de son volume d'HCl concentré, puis d'une solution d'acide phosphotungstique qui entraîne la peptone à l'état de combinaison insoluble.

Cette solution d'acide phosphotungstique est obtenue de la façon suivante :

On dissout 200 grammes de tungstate de soude et 120 grammes de phosphate de soude dans 1 litre d'eau, puis on ajoute à cette dissolution 100 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré.

La combinaison insoluble de peptone et d'acide phosphotungstique recueillie sur un filtre est, après lavage, triturée avec de la baryte hydratée et de l'eau ; ce mélange est maintenu au bain-marie pendant une heure. La peptone mise en liberté passe en solution dans l'eau ; on filtre et on débarrasse le filtratum de la baryte qu'il peut contenir par addition convenable d'acide sulfurique. On obtient alors une solution incolore contenant la peptone urinaire à l'état de pureté, peptone que l'on peut caractériser par la réaction du biuret.

Salkowski a fait connaître un procédé analogue. Il indique une cause d'erreur due à la présence de l'urobiline, cette substance pouvant, comme les peptones, donner la réaction du biuret.

Différenciation des albumoses et des alcaloïdes. — Nous avons vu que les réactifs généraux des alcaloïdes (iodures doubles de potassium et de mercure, de potassium et de bismuth, tanin, acide picrique, etc.) précipitaient les albumoses à froid. Comme le précipité alcaloïdique, le précipité des albumoses est soluble à chaud. La réaction du biuret, qui est positive avec les albumoses et négative avec les alcaloïdes, permet de différencier ces deux séries de composés.

C. — *RECHERCHE DES PSEUDOMUCINES URINAIRES : CHONDROALBUMINES ET NUCLÉOALBUMINES*

Nature des pseudomucines de l'urine normale. — L'urine normale contient des traces de matières albuminoïdes que l'on a longtemps confondues avec la mucine parce qu'elles sont, comme cette dernière, précipitables par l'acide acétique à froid. Cependant, ces substances diffèrent assez nettement de la mucine vraie par leur richesse en phosphore, par leur solubilité dans l'acide acétique concentré et aussi, pour quelques auteurs du moins, par ce fait qu'elles ne donnent pas, après ébullition prolongée en liqueur sulfurique, de composés réduisant la liqueur de Fehling.

Par leurs réactions et leur composition, ces *pseudomucines* rappellent assez les *nucléoalbumines* de la bile ; c'est pourquoi on les a appelées *nucléoalbu-*

mines urinaires (Huppert, Obermayer). Toutefois, pour Mörner, les pseudomucines ne sont pas exclusivement constituées par des nucléoalbumines (combinaisons d'acides nucléiniques et d'albumines). L'urine normale contiendrait, en effet, des acides *chondroïtine-sulfurique*, *nucléinique*, *taurocholique* et des traces d'albumine ordinaire; en liqueur acétique, ces trois acides entraîneraient l'albumine à l'état de combinaisons insolubles qui ne seraient autres que les pseudomucines.

D'un litre d'urine normale, émise le matin, Mörner précipitait par l'acide acétique 41 milligrammes de ces pseudomucines. Le filtratum, après addition de sérum albumine, donnait encore 54 milligrammes de précipité (moyenne de 10 cas). Ces expériences montrent que le taux des acides précités est plus que suffisant pour la précipitation totale de l'albumine de l'urine normale. L'analyse des précipités montra qu'ils étaient en grande partie formés d'acide *chondroïtique* et d'albumine et qu'ils ne contenaient que des *traces* de *nucléoalbumine*.

Nous avons indiqué précédemment les cas pathologiques dans lesquels on pouvait observer une augmentation du taux des pseudomucines. Suivant les circonstances, leur composition peut varier : c'est ainsi que le précipité que donne l'acide acétique dans les urines ictériques se montre formé en grande partie de *nucléoalbumines vraies* (nucléoalbumines de la bile).

Nucléohiston. — Sous ce nom les auteurs allemands décrivent une nucléoalbumine particulière (abondante dans les noyaux des leucocytes, dans les ganglions lymphatiques et dans le thymus) que Kolisch et Burian ont signalée dans un cas de leucémie. Elle est très riche en phosphore (3,05 pour 100 d'après Lilienfeld). Elle diffère de la nucléoalbumine proprement dite en ce qu'elle n'est pas précipitée par le sulfate de magnésie à saturation.

Recherche des pseudomucines urinaires. — 1° La précipitation de ces substances par l'acide acétique n'ayant pas lieu dans les solutions salines trop concentrées, on étend l'urine filtrée de trois fois son volume d'eau; on la verse ensuite dans deux tubes à essai, dont l'un devra servir de témoin; dans l'autre, on verse de l'acide acétique de manière à aciduler fortement. Si l'urine contient des pseudomucines, on voit apparaître un précipité ou un simple trouble que la comparaison avec le tube témoin rend facilement appréciable. Si le précipité est assez abondant, on peut le séparer sur un filtre et le redissoudre ensuite dans l'eau alcalinisée : le sulfate de magnésie à saturation précipitera la pseudomucine de cette dissolution.

2° L'urine, à réaction acide normale, qui ne contient pas d'albumines autres que les pseudomucines n'est pas coagulée à l'ébullition; elle ne se trouble qu'après addition d'acide acétique.

3° Dans une urine contenant des pseudomucines, la réaction de Heller ne donne pas de trouble à la surface de séparation des deux liquides (urine et acide nitrique); mais, à un centimètre environ au-dessus de cette surface on voit apparaître, après quelques instants, diffus ou sous forme d'anneau, un très léger louche (Mörner).

4° Talamon et Lecorché versent avec précaution l'urine sur une solution sirupeuse d'acide citrique : les pseudomucines se précipitent à la surface de séparation des deux liquides.

Dans les chapitres précédents, nous avons passé en revue les caractères

distinctifs des variétés les plus importantes d'albumines *trouvées dans l'urine*.

On trouvera ci-dessous annexé à cette étude un tableau comparatif des propriétés chimiques des *matières albuminoïdes considérées en général*.

Index récapitulatif des principales réactions chimiques des matières albuminoïdes.

Solubilité. — 1° *Dans l'eau*. Sont solubles dans l'eau : la *sérine*, l'*hémoglobine*, la *méthémoglobine*, les *proto-* et les *deutéroalbumoses*.

2° *Dans les solutions salines*. Sont insolubles dans l'eau pure, mais solubles dans les solutions *faibles* de sels neutres alcalins ou alcalino-terreux (chlorure de sodium, sulfates de sodium ou de magnésium, etc.) : la *globuline*, le *fibrinogène*, les *pseudomucines* (*nucléo-albumines*), l'*hétéroalbumose*.

Remarque. — La *fibrine* est insoluble dans l'eau pure aussi bien que dans les solutions salines.

Action des acides et des alcalis. — Les albumines s'unissent à la plupart des acides forts et des alcalis pour former des sels solubles en liqueur acide ou alcaline : *acidalbumines* et *alcalialbumines*; dans ces dernières, que l'on appelle aussi *albuminates*, c'est l'albumine qui joue le rôle d'acide.

La neutralisation de ces solutions acides ou alcalines détermine la précipitation de l'acide ou de l'alcalialbumine.

Coagulation par la chaleur. — Les solutions de *sérine*, d'*hémoglobine*, de *globuline*, de *nucléoalbumine*, après addition d'acide acétique, d'*hétéroalbumose* en présence d'un excès de chlorure de sodium sont coagulables par la chaleur.

Précipitation par les sels. — 1° Le *sulfate d'ammoniaque* (et aussi le sulfate de zinc à saturation, d'après BÖMER) précipite toutes les albumines urinaires, *excepté les peptones vraies* (de KÜHNE).

2° En *milieu neutre* le sulfate de magnésie, à saturation, précipite *complètement* la *globuline*; en *milieu acide*, et dans les mêmes conditions, la *sérine* est également précipitée. D'autres sels : sulfate de soude, nitrate et acétate de potasse ou de soude, chlorure de sodium, etc., peuvent agir semblablement, mais d'une manière non absolument identique; c'est ainsi, par exemple, que le chlorure de sodium à saturation ne précipiterait la globuline que *partiellement*.

3° Le chlorure de sodium *à saturation* précipite presque *complètement* les *hétéroalbumoses*, *partiellement* les *protoalbumoses*; il ne précipite *pas du tout* les *deutéroalbumoses* et les *peptones*.

4° Les *sels des métaux lourds : cuivre, argent, plomb, mercure*, précipitent la plupart des matières albuminoïdes en formant avec elles des combinaisons insolubles.

Action des réactifs généraux des alcaloïdes : *acide picrique, phosphotungstique, phosphomolybdique, tanin, iodures doubles de potassium et de mercure, de potassium et de bismuth*, précipitent toutes les matières albuminoïdes. Dans le cas des *albumoses* et des *peptones*, certains de ces précipités sont *solubles à chaud*.

Réactions de coloration. — 1° *Réaction de Millon*. — Le *réactif de Millon* (mercure, 1 partie, acide nitrique de densité 1,42, 2 parties; dissoudre à froid, puis étendre de 2 vol. d'eau) précipite toutes les matières albuminoïdes; d'abord blanc, ce précipité devient peu à peu rouge brique, surtout si l'on opère à l'ébullition. Les albuminoïdes solides se colorent de même lorsqu'on les plonge dans ce réactif.

2° *Réaction xanthoprotéique*. — L'*acide nitrique à chaud* colore en jaune les albuminoïdes ou leurs dissolutions; sous l'influence de l'ammoniaque la nuance jaune claire vire au jaune orangé foncé.

3° *Réaction du biuret ou de Piotrowski*. — Les albuminoïdes ou leurs dissolutions additionnées de deux ou trois gouttes d'une dissolution très étendue de sulfate de cuivre et d'un léger excès de potasse ou de soude se colorent en bleu violacé ou rosé.

4° *Réaction d'Adamkiewicz*. — Lorsque l'on dissout les matières albuminoïdes dans l'acide acétique cristallisable et que l'on ajoute de l'acide sulfurique à cette dissolution, on obtient une liqueur violette, légèrement fluorescente, dont le spectre (comme celui de l'urobiline) présente une bande d'absorption entre D et E.

Pouvoir rotatoire. — Toutes les matières albuminoïdes sont *lévogyres* : $\alpha_D = -62°,6$ à $-64°,59$ pour la sérine; $= -47°,8$ à $-48°,2$ pour la globuline en solution saline; $= -52°,5$ pour le fibrinogène; $= -60°,7$ à $-68°,7$ pour l'hétéroalbumose; $= -70°,5$ à $-81°,2$ pour les autres albumoses... (d'après Starkes, Fredericq, Mittelbach, Kühne et Chittenden).

[*BRAULT*.]

CHAPITRE III

ALBUMINURIE PHYSIOLOGIQUE

Que faut-il entendre par cette expression? Nous avons dit plus haut que même avant Bright plusieurs médecins avaient signalé la présence de l'albumine dans les urines de personnes bien portantes en apparence. Ce fait fut confirmé depuis par un grand nombre d'observateurs.

D'autre part, à l'époque où l'albuminurie était considérée comme liée à une superalbuminose (Gubler) ou à l'élimination d'une albumine modifiée (Semmola, Jaccoud), il était naturel que l'on conclût à la non-altération du rein.

Dans ces dernières années, une théorie plus radicale encore s'est fait jour; Senator en est le plus fervent défenseur. Avec lui, il faudrait considérer *l'élimination normale* d'une certaine quantité d'albumine comme un acte physiologique. Lorsqu'on examine, dit-il, avec assez de soin, l'urine d'un individu dans un excellent état de santé, on trouve toujours une légère quantité d'albumine. On sait d'ailleurs qu'il existe une glycosurie, une oxalurie et une indigurie physiologiques.

La démonstration du passage habituel de l'acide hippurique, de l'acide glycérophosphorique, de l'inosite, de la xanthine, de l'urobiline, des phénols, y compris la pyrocatéchine peut être faite de la même manière. Selon Senator, l'idée d'une albuminurie physiologique n'a donc rien que de plausible. Sous l'influence de causes nombreuses, cette élimination normale est augmentée et devient sous leur action très évidente.

Lecorché et Talamon, et avec eux la plupart des auteurs, défendent une opinion inverse. L'albuminurie physiologique n'existerait pas, la présence de l'albumine dans l'urine serait toujours en rapport avec une lésion de la partie filtrante du rein, plus particulièrement du glomérule, si l'on a eu soin, bien entendu, d'éliminer au préalable toutes les causes possibles d'irruption du sang dans l'uretère, la vessie, l'urèthre ou le mélange accidentel du sang à l'urine par lésions de voisinage.

Les observations anciennes sont d'un faible secours pour élucider ce point de chimie urinaire. Actuellement où sont connues tant de causes d'erreur dans l'examen des urines, on peut ne tenir aucun compte des recherches de Bostock qui, chez des personnes en bonne santé, avait trouvé une albumine non coagulable par la chaleur, mais précipitée par l'acide chlorhydrique et le bichlorure de mercure. On sait que ces réactifs peuvent précipiter autre chose que l'albumine et que des expériences de contrôle sont nécessaires pour qu'on soit autorisé à conclure à l'existence de l'albuminurie.

Il faut en dire autant des expériences de Spittal (1852), de Gmelin et Furner qui tous s'étaient servis du tanin et du sublimé. Becquerel montra que Gigon d'Angoulême en employant le chloroforme avait fait fausse route.

Quelques années plus tard, Harley constata dans l'urine la présence de

la *peptone*; Christison signala le passage d'une albumine distincte de l'albumine normale.

Becquerel (1841) établit le premier d'une façon certaine l'existence de l'albuminurie chez un homme complètement sain et vigoureux. Il en profita pour attirer l'attention des médecins sur ce fait insolite, les engageant à une grande surveillance s'ils venaient à en observer de semblables, dans la crainte de voir se développer une maladie de Bright. Vogel put suivre pendant plusieurs années des malades dont les urines étaient albumineuses à toute heure du jour, sans que rien dans leur santé permît de soupçonner cette modification du côté de l'appareil urinaire. Ultzmann (1870) cite huit observations du même genre.

Les faits précédents ainsi qu'un nombre assez important d'observations isolées ne pouvaient donner à cette question l'importance qu'elle méritait, mais bientôt, W. Gull (1873) signale la fréquence de *l'albuminurie chez les adolescents*. L'année suivante, Moxon l'observe également et l'attribue comme Gull à la débilité générale de l'organisme.

Avec Leube (1877) commence la recherche méthodique de l'albumine *chez les personnes bien portantes*. Sur 119 soldats, il trouve 5 fois l'albumine au lever, cette albuminurie persistait toute la journée, pendant les périodes de repos aussi bien qu'après la marche; chez 14, l'albuminurie ne s'observait par contre que dans l'après-midi à la suite d'exercices ou de marches un peu longues; chez quelques-uns la proportion d'albumine atteignit un gramme par litre; chez 17 elle disparut le soir.

Furbringer (1879), cité par Lépine, rapporte qu'un médecin de vingt-neuf ans, en parfaite santé, découvrit accidentellement dans son urine une certaine quantité d'albumine. Une heure après, sous l'influence de l'émotion qu'il avait ressentie, l'albumine avait augmenté, le soir elle avait disparu. A différentes reprises, à la suite *d'émotions pénibles*, l'albumine redevint plus abondante, la région lombaire se montra douloureuse spontanément et à la pression. L'alimentation et l'exercice musculaire étaient sans influence. Furbringer publie en outre les observations de trois jeunes gens et de sept enfants, chez lesquels il constata de *l'albuminurie intermittente*.

Marcacci provoquait chez un individu bien portant l'apparition de l'albumine par la rotation prolongée du bras. Kleugden examinant l'urine de 32 gardiens d'un asile d'aliénés, tous vigoureux, trouva de l'albumine chez 14. En concentrant l'urine, il obtint un précipité chez les 18 autres.

Déjà, Posner en 1885 par la simple concentration de l'urine, préalablement acidifiée par l'acide acétique et poussée jusqu'au 1/8 de son volume primitif, après avoir traité le résidu par le ferrocyanure de potassium, avait toujours obtenu un coagulum qu'il dit être albumineux [1].

En parcourant les différentes observations d'albuminurie dite physiologique, on voit que tantôt l'albumine apparaît le matin au réveil, tantôt avant le repas, tantôt pendant le travail de la digestion, souvent à la suite d'une fatigue musculaire ou d'une marche prolongée. Presque toujours intermittente, elle peut être observée d'une façon continue comme dans l'observation de Becquerel

[1] Le procédé de concentration indiqué par Posner est peu recommandable. Il est impossible de soutenir que dans cette série de manipulations on ne modifie pas profondément l'état moléculaire des substances que l'urine tient en suspension.

citée plus haut. En présence de ces opinions contradictoires, Lépine, annotant Bartels, dit que la proposition de celui-ci, « l'albuminurie est dans tous les cas un phénomène pathologique, » est une proposition qui ne correspond pas à la réalité.

Senator, relevant les principales statistiques publiées jusqu'à lui, en particulier celles de Capitan, Millard de New-York, Kleugden, Grainger-Stewart, et laissant de côté celles de Leube et de de Chateaubourg, arrive à un total de 179 faits d'albuminurie sur 435 individus examinés. De sorte que sur 100 hommes vigoureux, car presque tous étaient soldats, il y en a 41 chez lesquels on peut observer une albuminurie transitoire sans qu'il intervienne aucun facteur permettant d'en expliquer l'apparition. Ce résultat est d'autant plus démonstratif pour Senator que les relevés ont été faits dans quatre pays différents et que les observateurs avaient obtenu un pourcentage très comparable, comme on peut juger par le tableau suivant :

Capitan	sur 100	soldats	trouve l'albuminurie	44	fois, soit	44	pour 100.
Millard	— 98	soldats	—	44	—	44,9	—
Kleugden	— 32	gardiens	—	14	—	43,7	—
Grainger-Stewart	— 205	soldats	—	77	—	37,5	—

Lecorché et Talamon se déclarent ouvertement contre la théorie de Senator. Des statistiques comme celles qui précèdent prises en bloc ne prouvent rien, disent-ils. Il est de toute nécessité de faire le départ des albuminuries suivant la cause qui les a produites.

Nous avons déjà dit que pour la majorité des médecins l'influence *du froid* et en particulier du *bain froid prolongé* était une des causes occasionnelles les moins contestables. Il en est de même du rôle de la *fatigue*, de *l'exercice musculaire exagéré* (escrime, cheval, bicyclette), et des *marches forcées*. Dans cet ordre d'idées, nous trouvons cependant les opinions les plus disparates. Senator n'admet l'influence de la fatigue et du travail musculaire que s'il est exagéré; c'est ce qu'on observe sur les canotiers jeunes et sur les recrues (Kolb). Si le travail, tout en étant soutenu, devient habituel, la proportion d'albumine n'augmente plus et même diminue (Grainger-Stewart). Senator trouve de son côté que chez certains individus l'albumine disparaît vers la fin de la journée alors qu'elle était très sensible dans les premières heures du jour, observation assez souvent exacte. Presque tous les médecins acceptent au contraire que la *station debout* est une des conditions qui favorisent le plus l'apparition ou l'augmentation de l'albuminurie. La quantité d'albumine augmenterait d'une façon progressive jusqu'au soir. (Voir Albuminurie orthostatique, page 581.)

Pour Lecorché et Talamon, on n'est pas autorisé à considérer l'urine comme un liquide de transsudation simple analogue aux transsudats des cavités séreuses, soit au liquide labyrinthique, soit au liquide céphalo-rachidien.

Il est utile de rappeler qu'avec les réactifs les plus sensibles, on ne trouve dans 55 à 60 pour 100 des faits (même en se basant sur les statistiques les plus favorables) aucune trace d'albumine dans l'urine, tandis que le liquide céphalo-rachidien en contient toujours au moins un gramme pour 1000.

L'albuminurie ne saurait donc être considérée comme une élimination normale, et chaque fois qu'on l'observe chez des personnes bien portantes, c'est que le rein présente des lésions dues à une maladie antérieure, quelque légère qu'ait été son action sur les glomérules.

Pour défendre sa théorie, Senator en est à regretter que nous n'ayons pas entre les mains pour déceler l'albumine, un réactif assez sensible. Les recherches de ces dernières années semblent démontrer cependant que s'il y a eu erreur dans l'interprétation des observations se rapportant à l'albuminurie, c'est plutôt par excès que par défaut.

Nous savons qu'en expérimentant avec le réactif de Tanret, on obtient des résultats beaucoup trop élevés. Il faut donc, dans l'analyse des statistiques anciennes, tenir compte de cette propriété de l'iodure double de potassium et de mercure qui précipite non seulement la sérine et la globuline, mais aussi les peptones, la propeptone, les alcaloïdes et la mucine.

Si l'on fait agir l'acide citrique sur une urine, on provoque l'apparition d'un trouble dans 80 à 85 pour 100 des cas (Lecorché et Talamon). C'est qu'en effet il existe toujours dans le liquide une certaine proportion de mucines, plus exactement de pseudomucines ou nucléoalbumines sur lesquelles ce réactif agit.

Toutes ces causes d'erreur doivent être écartées; aussi bien, pour trancher le débat, ne faut-il tenir compte que des observations où l'albumine urinaire n'est représentée que par les deux espèces contenues à l'état normal dans le sérum. Dans de pareilles conditions il vaut mieux proscrire l'emploi de réactifs dont l'usage peut multiplier les erreurs et qui nécessite toujours des expériences de contrôle.

Il existe en effet des substances différant de l'albumine vraie (sérum albumine), dont la présence est sinon constante, du moins très fréquente dans les urines de personnes en bonne santé, exemptes par conséquent de toute affection rénale, ce sont les vraies matières albuminoïdes physiologiques de l'urine.

La plus importante d'entre elles, la nucléoalbumine, a longtemps été confondue avec la *mucine*. La nucléoalbumine est en effet, comme la mucine, précipitée des liquides où elle se trouve en dissolution par l'acide acétique. Mais, on peut l'en distinguer par ce fait que, soumise à l'ébullition avec l'acide sulfurique à 2 pour 100, elle ne donne pas, comme la mucine, une matière réduisant la liqueur de Fehling (Müller, Schreiber). Enfin, ce qui différencie surtout la nucléoalbumine de la mucine, c'est sa richesse relativement grande en phosphore. Suivant certains auteurs la mucine n'en contiendrait même pas (Spaeth). Outre la nucléoalbumine on trouverait dans l'urine normale, d'après Mörner, une autre pseudomucine également précipitable à froid par l'acide acétique. Cette dernière (chondroalbumine) serait une combinaison d'albumine ordinaire et d'acide chondroïtique.

Les pseudomucines ne sont pas précipitées par la chaleur seule, le trouble n'apparaît qu'après l'addition d'acide acétique. Ce dernier acide ajouté en grand excès redissout le précipité d'abord formé. Ce fait constitue encore un caractère distinctif d'avec la mucine vraie, puisque celle-ci n'est pas soluble dans un excès d'acide acétique. La précipitation des pseudomucines par l'acide acétique est entravée par les sels neutres (Mörner), aussi recommande-t-on de diluer l'urine dans laquelle on veut les déceler. Enfin ce précipité acétique est soluble dans les acides minéraux et les alcalis.

Les pseudomucines existeraient en quantité très faible dans l'urine physiologique, de 0,04 par litre (Mörner) à 0,10 (Reissner). Elles proviendraient du mucus secrété par les glandes urétrales et du sperme chez l'homme; chez la femme, des glandes urétrales, des glandes vaginales et des cellules épithéliales

du vagin relativement abondantes dans les urines. Pour cette raison, la nucléo-albumine se rencontre beaucoup plus fréquemment chez la femme.

Béchamp a retiré de l'urine normale une matière albuminoïde possédant les propriétés d'une diastase saccharifiante à laquelle il a donné le nom de *néphrozymase*. Cette substance peut être précipitée de l'urine par addition de 4 à 5 volumes d'alcool. Le précipité obtenu, mélange de sels et de néphrozymase, jouit de la propriété de transformer à 40° l'amidon en sucre. L'urine normale en renferme en moyenne de 30 à 40 centigrammes par litre; elle n'est pas précipitée par les réactifs les plus sensibles de l'albumine tels que le réactif de Tanret, cependant elle donne les réactions xanthoprotéique et de Millon et offre sensiblement la même composition centésimale que l'albumine. Son origine est inconnue.

D'autres matières albuminoïdes possédant les propriétés des ferments digestifs ont été trouvées dans l'urine normale ou pathologique.

Benderski a signalé l'existence d'une *uropepsine* et d'une *urotrypsine* capables de peptoniser la fibrine. L'existence de la pepsine urinaire paraît seule établie. On la trouve dans l'urine surtout le matin à jeun et avant le dîner, c'est-à-dire aux heures pendant lesquelles l'estomac est au repos.

Boas conteste la présence dans l'urine d'un ferment analogue au *lab* de la présure signalé par Grützner.

Quand on examine méthodiquement les urines aux *différents âges*, on voit que l'albuminurie augmente progressivement de l'enfance à la vieillesse. Dans l'enfance la proportion est de 11 pour 100; chez l'adulte, de 22 à 25 pour 100; chez le vieillard elle atteint 48 pour 100 vers 65 ans; 60 pour 100 à 75 ans; vers 80 ans, elle peut dépasser 71 pour 100. Lecorché et Talamon, à qui ces chiffres sont empruntés, en concluent que tout homme en avançant en âge tend à devenir albuminurique. Cette progression n'a rien d'absolu, car il nous est arrivé d'examiner les urines de vieillards ayant dépassé 80 ans et même 85 ans sans trouver par les réactifs les plus sensibles la moindre trace d'albumine dans l'urine. Il est inutile d'ajouter que leur état de santé était excellent.

Lecorché et Talamon, ayant constaté comme nous et avec un grand nombre d'autres la fréquence des lésions glomérulaires dans les néphrites infectieuses de l'homme ainsi que dans les néphrites expérimentales, ne croient pas que l'albuminurie puisse coïncider avec l'intégrité des glomérules. Les chiffres énumérés plus haut démontrent, suivant eux, que depuis le premier âge jusqu'aux extrêmes limites de la vieillesse les conditions d'apparition des *néphrites parcellaires* se multiplient. Ils admettent que dans les maladies fébriles les plus légères l'albuminurie apparaît presque constamment. Il y a toute probabilité pour qu'un certain nombre de glomérules atteints restent incomplètement réparés et laissent transsuder l'albumine.

L'*absence d'albuminurie* chez des personnes très âgées montre, d'autre part, que l'influence de la vieillesse n'a rien de fatal. Si les personnes âgées sont plus souvent albuminuriques que les personnes d'âge moyen, c'est non par le fait même de la vieillesse, mais parce que, ayant vécu plus longtemps, elles ont été davantage exposées aux causes multiples d'irritation et aux maladies nombreuses dont l'action nuisible peut se porter sur le rein. L'influence de la vieillesse est donc simplement *prédisposante* ainsi que nous l'avons dit ailleurs

à propos de l'athérome, les valvules du cœur et le système aortique pouvant ne présenter aucune lésion chez des sujets ayant dépassé 90 ans.

Quelles sont les circonstances dans lesquelles on peut dire que l'albuminurie est physiologique?

La première condition, d'après Senator, pour affirmer chez un individu l'existence de l'albuminurie physiologique, c'est l'absence de tout état morbide actuel ou antérieur. On voit de suite, malgré la simplicité de cette proposition, la complexité du problème à résoudre. Dans combien de cas la santé est-elle bonne en apparence alors que la destruction organique se poursuit? C'est sur ce fait que s'appuient Lecorché et Talamon pour dire qu'il y a toujours une tare et une lésion et que l'albuminurie physiologique n'existe pas. Dans ce sens, il n'y a pas aujourd'hui de réponse définitive à donner. Il faut attendre.

Est-il plus facile de dire à partir de *quel taux* l'albuminurie est pathologique? Nullement. Senator et Leube assurent que toute albuminurie prononcée doit être tenue pour suspecte et regardée comme d'essence morbide, aux environs ou au delà de 40 à 50 centigrammes d'albumine par litre. Si, pour sortir d'embarras, nous n'avons à notre disposition que ce critérium, il y a bien à craindre de voir la question rester toujours en suspens. Il suffit de suivre pendant quelque temps des albuminuriques vrais pour constater les oscillations les plus grandes dans la quantité quotidienne d'albumine. De plusieurs grammes elle descend en quelques jours à 30, 20 centigrammes; elle peut même disparaître pendant quelque temps. La néphrite n'est cependant pas guérie; après une disparition de quelques semaines ou de quelques mois, l'albumine réapparaît, et, pendant la période d'accalmie, on serait malavisé à considérer l'albuminurie minima comme une albuminurie physiologique.

L'urine récemment émise, dit Senator, doit par son volume, sa densité, son aspect, sa composition, présenter les qualités d'une urine normale. Elle doit surtout être exempte d'éléments figurés (Leube). Ce sont encore là des caractères négatifs que l'on peut rencontrer dans les atrophies rénales à de certaines époques.

L'albuminurie physiologique, d'après le même auteur, est ordinairement de courte durée. Comme les précédentes, cette condition est d'un faible poids. Dans un grand nombre de faits, l'albuminurie liée à des lésions rénales est passagère; ce caractère appartient aussi bien aux albuminuries abondantes qu'aux albuminuries les plus minimes. Mais si l'albuminurie, bien que très peu accusée, persiste, que conclure? La juste appréciation nous paraît être plus exprimée par Becquerel à propos de l'observation que nous avons rapportée plus haut. C'est-à-dire que, en présence d'une albuminurie persistante, malgré toutes les apparences de la santé chez la personne qui en est l'objet, il faut se tenir sur ses gardes et réserver le pronostic.

On estimera sans doute aussi que le médecin dont parle Furbringer, chez lequel la région lombaire était douloureuse spontanément et à la pression, devait être atteint d'une affection rénale. Les mêmes réserves doivent être faites sur la valeur des observations rapportées par Gull, Dukes, Rooke et Edlefsen [1].

Lecorché et Talamon désignent sous le nom d'*albuminurie minima* toute

[1] In Lecorché et Talamon.

albuminurie ne se traduisant pas au bout de deux à trois minutes, dans une urine diluée au dixième, par un disque net au contact de l'acide nitrique (réaction de Brandberg). On peut être certain que dans ces conditions la quantité d'albumine ne dépasse pas 50 centigrammes par litre. La plupart des observations concernant l'albuminurie *cyclique*, *fonctionnelle*, *paroxystique*, *temporaire*, *intermittente des adolescents*, appartiennent d'après eux à l'albuminurie minima.

En pratique, l'albuminurie peut osciller, disent-ils, autour de 50 centigrammes pour 1000, car bien souvent on a vu cette dose atteinte ou dépassée sous l'influence de la station debout, de la marche, de l'alimentation; la guérison n'en est pas moins la règle.

Mais, ainsi qu'il ressort du résumé qu'en donnent ces auteurs, ce chiffre n'a aucune valeur en soi, car il est souvent observé : 1° à la période d'état du rein atrophique; 2° dans les néphrites passagères ou permanentes consécutives aux maladies infectieuses et terminées par la guérison ou par le passage à l'état chronique; 3° dans les années qui précèdent l'attaque de goutte chez des sujets qui, du fait de leur diathèse, sont menacés dans l'avenir d'une atrophie rénale; 4° enfin, chez plusieurs personnes d'une même famille où les affections rénales paraissent héréditaires.

Voici qui paraît bien de nature à assombrir le pronostic de l'*albuminurie minima* et justifie amplement les réserves que nous faisions plus haut. D'ailleurs, l'idée de *néphrite parcellaire* proposée par Talamon et Lecorché, l'existence admise par nous de lésions *glomérulaires actuelles* ou *antérieures* pour expliquer l'apparition de l'albuminurie passagère et intermittente, soit après la marche, soit au moment du travail de la digestion, pour séduisante qu'elle paraisse, ne peut être acceptée sans preuves à l'appui.

Elle semble aujourd'hui la moins discutable, mais l'avenir peut l'infirmer. On ne peut en tout cas soutenir que l'*action du froid*, les *émotions morales*, le *surmenage physique*, les *variations barométriques* (Finot), ne produisent pas dans le rein des modifications telles de la *circulation rénale* que la stase glomérulaire n'en soit la conséquence. Or, nous savons, d'après les travaux de Runeberg et de Stokvis [1], qu'en dehors des lésions mêmes du glomérule le ralentissement de la circulation au niveau des capillaires est le facteur qui favorise le plus le passage de l'albumine dans l'urine.

Nous allons bientôt montrer qu'à l'état de maladie l'albuminurie reconnaît comme cause presque unique les altérations des vaisseaux dans le glomérule.

L'hypothèse émise en dernier lieu par Senator n'a pas reçu de démonstration. Il suppose que la nécrose des épithéliums du rein, leur élimination, leur dissociation partielle, grâce à laquelle une certaine portion de leur albumine passe en solution dans l'urine, contribuent à fournir la quantité d'albumine trouvée dans l'urine normale. L'albuminurie physiologique serait de par ce fait liée à une *exfoliation insensible* ou exagérée des épithéliums rénaux. Mais, d'après Senator lui-même, l'albumine de destruction des éléments anatomiques est de la *globuline*, et les observations connues d'albuminurie physiologique n'établissent nullement que la globuline soit seule en cause.

Pour les partisans des lésions *glomérulaires persistantes*, l'apparition de l'albumine indiquerait seulement que, sous l'influence du *surmenage physique*,

(1) Consulter sur ce point les leçons de Charcot sur les conditions pathogéniques de l'albuminurie (1881); les ouvrages de Senator, de Grainger-Stewart, de Lecorché et Talamon.

du *froid*, du travail *de la digestion*, des *émotions morales*, le rein est particulièrement sensible et vulnérable. L'exagération d'une lésion antérieure, ou des modifications notables dans la circulation glomérulaire, favoriseraient ce passage.

Quelle que soit l'opinion théorique que l'on ait sur les conditions déterminantes de l'albuminurie dite physiologique, nous sommes obligé de reconnaître que ce sujet est entouré de la plus complète obscurité. Rien ne démontre en tout cas la réalité de *l'albuminurie normale* de Senator. Il est fâcheux que la démonstration de cette variété ne soit pas faite, puisqu'elle entraîne avec elle l'idée d'un pronostic favorable.

Nous croyons au contraire qu'en présence d'une albuminurie légère, mais persistante, malgré l'absence d'éléments figurés dans l'urine, malgré le manque de troubles fonctionnels, la règle clinique s'impose ; le pronostic sera réservé, le malade suivi de près, car l'observation prouve qu'une pareille albuminurie accompagne les premières phases d'une néphrite persistante et la précède souvent de plusieurs années.

Pour Teissier, si le terme d'albuminurie physiologique doit s'appliquer seulement aux cas bien nets où l'albuminurie indépendante de toute perturbation réelle de l'état général apparaît d'une façon passagère, à la suite d'un phénomène physiologique naturel, ou d'un trouble fonctionnel d'un autre organe que le rein, ainsi que cela s'observe du fait d'une *fatigue violente*, d'un *gros écart de régime*, d'une équilibration nouvelle dans la circulation abdominale (*albuminurie des nouveau-nés*), d'une modification considérable de l'hématose pulmonaire (*albuminurie de l'anesthésie*), etc., il vise un fait bien déterminé, *un trouble passager de la fonction rénale sous l'influence d'un acte physiologique régulier.*

Comme origine, l'auteur écarte presque complètement l'action antérieure sur le rein d'une maladie infectieuse comme la scarlatine ou la diphtérie : en revanche, il admet l'influence de *l'hérédité arthritique* à laquelle viennent s'adjoindre les hérédités collatérales : tuberculose, cardiopathies, mal de Bright.

Nous nous éloignons ainsi de plus en plus de la conception d'une albuminurie physiologique, pour revenir à notre hypothèse du début que, l'albuminurie minime, transitoire ou permanente, apparaît chez une série de personnes dont la santé actuelle est excellente, mais qui *peut-être* conservent du côté du rein quelque tare antérieure rendue manifeste par une des nombreuses conditions de fatigue et de surmenage énumérées plus haut.

CHAPITRE IV

ALBUMINURIE PATHOLOGIQUE

A. — *ALBUMINURIE DANS LES MALADIES AIGUËS*

Le résumé du chapitre précédent est que l'existence d'une albuminurie physiologique, même à dose infinitésimale, doit être considérée comme problématique, et que, toutes les fois que l'albumine persiste dans l'urine ou se

reproduit sous l'influence de la moindre cause, il y a lieu de soupçonner une lésion du rein.

Si l'on ne peut démontrer chez toutes les personnes bien portantes la présence de l'albumine, même avec des réactifs qui la décèlent à la dose de 3 à 5 milligrammes par litre, par contre les preuves abondent pour établir la fréquence de *l'albuminurie accidentelle*, de *l'albuminurie pathologique*, consécutives aux maladies les plus légères et les plus rapides.

Mais dans quelle proportion l'albuminurie apparaît-elle dans les affections aiguës? Pendant de longues années on pensa que l'albuminurie ne s'observait pas en dehors des maladies graves, qu'elle manquait en particulier dans les formes bénignes et passagères. Cependant Gubler soutint autrefois que l'albuminurie s'observait constamment dans la fièvre typhoïde. A. Robin défendit les mêmes idées. On peut dès aujourd'hui considérer cette question comme résolue, les faits où l'albumine n'apparaît pas dans le cours de la dothiénentérie devant être regardés comme exceptionnels. Il en est à peu près de même pour la pneumonie.

Lecorché et Talamon vont plus loin et disent que d'une façon constante toutes les maladies générales provoquent l'albuminurie au moment de la période aiguë. Cette albuminurie est, on le conçoit, très variable d'intensité. Les maladies qui donnent lieu aux formes les plus franches sont la fièvre typhoïde, la grippe, la pneumonie, la diphtérie. On peut les placer sur le même plan au point de vue de la fréquence et de l'abondance de l'albuminurie. Sur un second plan, on rangera la scarlatine, puis plus loin encore le rhumatisme articulaire aigu, la rougeole, la variole; enfin, sur un plan plus reculé, les amygdalites, les oreillons, la varicelle, et tant d'autres maladies infectieuses ou d'intoxications dont l'énumération est inutile.

Si l'on veut être exactement renseigné sur la production de l'albuminurie dans le cours d'une maladie aiguë, il faut employer les réactifs les plus sensibles, pratiquer l'examen des urines tous les jours et le répéter à l'occasion plusieurs fois par jour (Lecorché et Talamon). En opérant ainsi, on verra que peu nombreuses sont les affections où l'albumine n'apparaît pas dès les premiers jours de la période fébrile.

L'abondance de l'albumine varie beaucoup d'un jour à l'autre. Dans la pneumonie, elle atteint quelquefois un taux fort élevé; le chiffre de trois grammes par litre peut être dépassé. Il n'y a d'ailleurs aucun rapport entre la *quantité d'albumine éliminée* et la *gravité de la maladie*, et bien souvent on a vu une guérison prompte et complète suivre une albuminurie abondante. Quand la maladie se termine favorablement, il est habituel de voir le chiffre de l'albumine tomber assez vite; au moment de la convalescence, elle est presque entièrement dissipée, et, peu de temps après, on n'en trouve plus trace.

Martin Solon n'accordait aucune valeur pronostique à la présence de l'albumine dans la pneumonie, il la considérait plutôt comme subordonnée à un effort critique et comportant un pronostic peu grave.

Quelquefois la pneumonie guérit et l'albumine persiste, bien que diminuée. Si la quantité est minime et que l'origine ait été méconnue, on peut, à quelques semaines de là, en présence d'une personne bien portante d'ailleurs, croire à l'existence d'une albuminurie physiologique. L'erreur sera surtout commise si le malade n'a plus le souvenir d'une affection antérieure à laquelle il n'a

attaché aucune importance, telle qu'une amygdalite aiguë, une périostite alvéolo-dentaire, ainsi que le signalent Lecorché et Talamon.

L'albuminurie des maladies aiguës disparaît habituellement, d'une façon insensible, la maladie suivant son cours sans qu'aucun signe permette de penser que le rein participe au trouble général de l'organisme. En somme, dans la plupart des cas, l'albuminurie doit être recherchée.

Dans presque toutes les maladies infectieuses, elle débute au moment du premier septénaire; c'est un fait bien établi pour la diphtérie, la variole, la scarlatine et la fièvre typhoïde. Pour cette dernière, Murchison pensait qu'elle n'apparaissait que vers le seizième jour, Griesinger dans le deuxième septénaire; pour Gubler et Robin, c'est dès le deuxième, troisième, quatrième ou cinquième jour; nous avons déjà dit que pour Gubler elle existait constamment.

A mesure que les procédés d'examen se sont perfectionnés et que les recherches ont été faites avec plus de soin, la fréquence de l'albuminurie dans les maladies infectieuses s'est considérablement élevée. Ainsi pour la diphtérie nous trouvons successivement le chiffre de 50 pour 100 (G. Sée), de 66 pour 100 (Empis et Bouchut), et de 74 pour 100 (Cadet de Gassicourt). Pour toutes les maladies, on se rapproche ainsi peu à peu de la constante admise par Lecorché et Talamon.

Sans doute la présence de l'albumine dans le cours des maladies aiguës n'est pas un phénomène simplement curieux à rechercher, mais, malgré sa fréquence, il ne conviendrait pas d'en exagérer la valeur. La clinique et l'anatomie montrent en effet que ces albuminuries passagères reconnaissent souvent des désordres légers, réparables, dont le hasard peut nous faire constater le peu d'étendue, mais dont le plus souvent nous ne pouvons que soupçonner l'existence, puisque la lésion disparaît sans laisser de traces.

Peut-être a-t-on de nos jours une tendance à exagérer la fréquence des néphrites graves ou permanentes à la suite des infections, c'est un sujet sur lequel nous aurons occasion de revenir à propos de l'histoire des néphrites infectieuses et qui ferait ici double emploi. En somme, les *formes rénales* des maladies infectieuses constituent une exception, en ce sens qu'il est rare de voir les malades mourir par le rein. Dans les maladies où l'albuminurie est abondante et les lésions rénales accentuées, il ne serait pas exact de dire que la terminaison funeste est la conséquence immédiate des altérations du rein : ainsi pour le choléra à la période algide. L'empoisonnement est général dans cette maladie et des lésions graves se manifestent sur beaucoup d'organes et de tissus comme l'indiquent les altérations profondes du sang. Si le choléra n'est pas mortel, l'albuminurie diminue au moment de la période de réaction et disparaît avec le début de la convalescence.

Toutes les fois qu'une maladie infectieuse irrite le rein, *les urines* présentent des modifications notables dans leur aspect et leur composition.

Elles diminuent rapidement de quantité; devenant plus rares, elles sont en général plus foncées et leur densité augmente. Cette augmentation est due à la concentration du liquide et à l'élimination d'une plus grande quantité d'urée et d'acide urique, caractère constant des *urines fébriles*, quelle que soit d'ailleurs la maladie causale. Les substances pigmentaires s'y rencontrent aussi en quantité plus considérable comme *l'urobiline* et surtout *l'indican*, dont la pro-

portion est d'autant plus élevée que les troubles de l'appareil digestif sont plus prononcés.

Pour ce motif, c'est dans la fièvre typhoïde, maladie ulcérative, que l'indican se rencontrera avec son maximum de fréquence. D'autres substances sont moins abondantes, surtout les chlorures. Au moment de la convalescence, les urines changent d'aspect. Elles deviennent plus abondantes, très aqueuses, beaucoup plus claires; dans beaucoup de maladies il s'établit une sorte de polyurie critique qui débarrasse l'économie des nombreux déchets accumulés pendant la période fébrile au sein des tissus. Mais l'urologie varie avec chaque maladie en particulier et toutes ne présentent pas, au moment de la défervescence, ces décharges d'urée qu'on observe dans quelques-unes d'entre elles.

L'albumine s'y trouve sous ses deux variétés les mieux connues, la sérine et la globuline. Le coagulum obtenu avec l'acide nitrique, la chaleur et l'acide acétique, l'acide picrique, est habituellement précipité à l'état de grumeaux. Presque constamment dans la fièvre typhoïde, la pneumonie, la diphtérie, le choléra, il présente cette *rétractilité* considérée par Bouchard comme l'indice d'une altération rénale. Mais l'albumine s'y rencontre également à l'état de diffusion formant un nuage n'ayant pas l'aspect granuleux. Nous avons déjà vu que cette apparence était attribuée par les uns à la faible teneur de l'urine en albumine, par d'autres au passage d'une albumine modifiée dont le principal caractère physique serait la non-rétractilité, et la signification la plus importante, l'intégrité du rein.

Sans revenir sur une discussion déjà longue, rappelons que jusqu'à ce jour l'analyse chimique n'a pas réussi à distinguer les albumines urinaires des albumines du sérum sanguin, et que, si les albumines trouvées dans l'urine sont, comme le croyait Gubler, des albumines incomplètement comburées, suivant Semmola des albumines beaucoup plus diffusibles, et d'après Bouchard des albuminuries dyscrasiques, la preuve de ces opinions n'est pas faite.

La plus grande diffusibilité de l'albumine serait due, d'après Senator, à l'élévation de la température du sang, à l'augmentation de l'urée et de l'acide urique, et, d'après Heller, à la diminution des chlorures. Il est aussi simple d'admettre une lésion légère du rein, l'albuminurie abondante et rétractile étant en rapport avec une altération plus avancée. D'autre part, la physiologie a suffisamment établi l'importance des modifications vasculaires, du ralentissement de la circulation au niveau des glomérules en particulier pour qu'on soit tenu à ne pas omettre ce facteur dans la pathogénie de l'albuminurie des fièvres.

Un point plus important, c'est la proportion plus grande de la *globuline* dans l'urine qui pourrait, suivant nous, concilier les opinions diverses émises sur le mécanisme de l'albuminurie dans les maladies infectieuses. La globuline en excès dans l'urine est-elle en excès dans le sang? C'est la première question à résoudre. Si des recherches ultérieures démontrent l'augmentation de globuline dans le sang au moment de la période fébrile des maladies infectieuses, on acceptera sans difficulté qu'elle soit représentée dans l'urine par un chiffre assez élevé comparé à celui de la sérine. Mais il convient tout d'abord de savoir si cet excès tient à une diminution de la sérine ou à une augmentation réelle de la globuline. Enfin la globuline en excès ne serait-elle due qu'à la destruc-

tion sur place des épithéliums rénaux (Senator) ou à l'élimination albumineuse consécutive à la désintégration des organes? Cette question fort importante est encore à l'étude. Lecorché et Talamon, après Ott, ont montré qu'une urine albumineuse peut, suivant qu'elle est *acide*, *hyperacide*, *faiblement acide*, *ou neutre*, paraître renfermer uniquement de la globuline, ou bien un excès de globuline ou un excès de sérine. Or, dans les fièvres, ainsi que nous l'avons dit à propos de l'examen des urines, l'acidité est toujours bien supérieure à l'acidité normale.

D'autres substances albuminoïdes se rencontrent dans l'urine au moment de la période fébrile. Les pseudo-mucines sont toujours augmentées. Très peu abondantes à l'état normal, elles proviennent en grande partie d'une irritation des voies urinaires inférieures, uretère, vessie, urètre, mais sans doute aussi des tubes collecteurs du rein en état d'inflammation catarrhale (Lecorché et Talamon).

La propeptone (hétéroprotéose) a été indiquée. *La peptone* (peptone de Brucke ou deutéroprotéose) ne se rencontre guère dans la première période des maladies générales; elle appartient, ainsi que nous l'avons dit, à la période de résolution de la pneumonie, du rhumatisme articulaire aigu et des inflammations pyogéniques (Maixner, R. v. Jaksch, Pacanowski, Trozzi, Hofmeister, Gerhardt, Jaccoud).

Il faut distinguer des faits précédents les observations où les urines contiennent du sang en nature. *L'hématurie des néphrites* reconnaît toujours comme mécanisme non pas une simple dilatation par paralysie vaso-motrice, mais une véritable rupture glomérulaire ou intertubulaire avec éclatement des parois des tubes. Le microscope permet de suivre sur les coupes toutes les étapes du processus hémorragipare dont l'irritation et la distension vasculaires sont les premiers termes.

La pathogénie de l'albuminurie initiale des fièvres est beaucoup plus obscure : trop de points sont discutables pour autoriser une conclusion. Ainsi que nous l'avons dit, il est difficile de soutenir que la dyscrasie explique le passage des albumines modifiées à travers les glomérules sans lésion préalable du rein. Dans ces néphrites, la lésion rénale et les troubles de circulation qui en résultent rendent compte de la transsudation albumineuse au niveau du glomérule.

B. — *ALBUMINURIE DANS LES INTOXICATIONS AIGUËS*

Nous ne voudrions pas nous étendre outre mesure sur le mécanisme de l'albuminurie dont il sera question à propos de l'histoire des néphrites. Quelques mots suffiront pour fixer l'état de nos connaissances sur l'étiologie multiple de ce trouble fonctionnel.

Dans les *intoxications aiguës*, la pathogénie, à n'en pas douter, présente les plus grandes analogies avec celles des maladies infectieuses. L'expérimentation et l'observation clinique ont permis dans ces dernières années de renverser les termes de cette comparaison et d'établir que les infections agissaient surtout, et même parfois exclusivement, à l'aide de substances toxiques ayant avec les poisons les plus grandes affinités pathogéniques. Il en résulte que la médecine expérimentale peut nous éclairer sur l'action des poisons et l'action

analogue des toxines dont on peut aujourd'hui doser, pour ainsi dire, la puissance irritante. On obtient ainsi, suivant les doses injectées, des résultats variables dans les deux séries morbides, mais comparables souvent aux différents degrés d'une intoxication.

Pour en revenir aux intoxications, nous savons que dans leurs formes aiguës, l'albuminurie ne manque pour ainsi dire jamais. La *cantharidine* est de tous les poisons celui qui a toujours servi d'exemple; mais, avec une fréquence variable, les autres substances chimiques produisent des résultats analogues.

Le *cyanure de mercure*, le *nitrate acide*, le *sublimé*, déterminent, dans l'empoisonnement mercuriel aigu l'albuminurie et souvent aussi l'hématurie. Certains poisons paraissent échapper à cette loi, comme le *phosphore* et *l'arsenic*. Senator fait remarquer cependant que si l'empoisonnement n'est pas mortel, ou si chez les animaux la survie est assez longue, l'albuminurie ne manque presque jamais. L'anatomie morbide nous rend compte de ces différences. Les lésions vasculaires, les altérations des glomérules sont précoces et intenses dans l'empoisonnement cantharidien, elles sont tardives et légères dans l'intoxication phosphorée encore plus que dans l'arsenicale où les ruptures de vaisseaux ne sont pas exceptionnelles.

Jusqu'à ce jour on n'a démontré dans les intoxications que l'albuminurie vraie; elle paraît d'autant plus accusée que les lésions glomérulaires sont plus intenses. C'est donc par excellence une albuminurie d'origine rénale. Malgré l'opinion contraire de Semmola, nous croyons pouvoir affirmer que, dans les intoxications aiguës comme dans les infections aiguës, le degré ainsi que la persistance de l'albuminurie sont dans un rapport étroit avec le degré d'altération du rein et de l'appareil glomérulaire; rappelons à titre d'exemple que, dans *l'intoxication chloroformique*, l'albuminurie est essentiellement transitoire.

C. — *ALBUMINURIE DANS LES NÉPHRITES CHRONIQUES*

Si l'on en excepte la dégénérescence amyloïde où la globulinurie pourrait, dans certaines circonstances, l'emporter sur la sérinurie, l'observation prouve que la sérine et la globuline, au cours des néphrites chroniques, se rencontrent dans l'urine à peu près dans les mêmes rapports où elles existent dans le sang. Les autres variétés d'albumine faisant défaut, l'albumine prise en masse varie de quantité suivant les périodes, elle peut subir les oscillations les plus inattendues, disparaître momentanément, réapparaître sous l'action de causes nombreuses.

Quand l'albumine persiste, on peut affirmer que le rein est malade; quand elle disparaît, on ne peut certifier la guérison. Ici, comme dans les variétés précédentes, la participation du glomérule au processus morbide paraît nécessaire pour que l'albuminurie se produise; aussi, quand après sa disparition l'albumine se montre à nouveau, est-on en droit d'incriminer un retour offensif de la maladie principale ou l'action nocive d'une maladie intercurrente.

Au niveau de glomérules déjà malades, une nouvelle poussée inflammatoire n'est pas la seule raison du passage de l'albumine. Un simple raptus congestif suffit; l'influence du froid est en pareille circonstance une des plus funestes. Dans le cours d'une néphrite chronique, une hématurie sera souvent le signal

d'une recrudescence de l'affection, à moins que des troubles d'une haute gravité ne marquent le début d'une crise urémique ultime.

Cette pathogénie nous paraît applicable à l'ensemble des néphrites chroniques, que leur étiologie soit inconnue ou qu'elles dépendent des infections ou des intoxications les mieux établies. Dans la syphilis, l'impaludisme, la tuberculose chronique, de même que dans l'intoxication saturnine et la goutte, les lésions sont indéniables.

Faut-il, à l'exemple de certains auteurs, faire une exception pour l'albuminurie des femmes enceintes? Rayer distinguait, avec raison, une néphrite antérieure à la grossesse, une néphrite intercurrente et une néphrite consécutive. Lecorché et Talamon décrivent cinq variétés d'albuminurie : l'albuminurie puerpérale, l'albuminurie du travail, l'albuminurie nerveuse post-éclamptique, l'albuminurie par néphrite antérieure à la grossesse, et l'albuminurie par néphrite intercurrente. Trois de ces cinq variétés correspondent aux trois néphrites admises par Rayer, l'albuminurie puerpérale représentant la néphrite consécutive. Il reste donc à titre de variétés distinctes dans l'étude de Lecorché et Talamon, l'albuminurie du travail et l'albuminurie nerveuse post-éclamptique. Ces albuminuries sont d'origine mécanique; ce sont, à proprement parler, des albuminuries par stase, des albuminuries congestives accompagnées ou non de ruptures vasculaires. Quant aux trois autres variétés confondues avec les trois néphrites de Rayer, elles s'accompagnent d'altérations glomérulaires identiques à celles des autres néphrites.

On chercherait en vain dans toutes ces albuminuries et ces néphrites une forme en rapport avec l'éclampsie. A propos de leur variété post-éclamptique, Lecorché et Talamon ont bien soin de la déclarer indépendante de toute albuminurie antérieure. Toutes les autres ont aujourd'hui leur autonomie parfaitement démontrée : la néphrite antérieure à la grossesse est une affection accidentelle dont la coïncidence est un hasard; la néphrite puerpérale est une infection surajoutée. Il ne reste en résumé que la *néphrite intercurrente*. Qu'est-ce donc que cette néphrite intercurrente? Est-ce une néphrite banale dont l'étiologie ne sort pas du cadre des causes aujourd'hui bien établies et n'a-t-elle vraiment aucune relation avec la grossesse?

Lecorché et Talamon disent qu'il n'existe aucune raison sérieuse pour attribuer à l'influence directe de la grossesse l'albuminurie constatée chez les femmes grosses. Ceux qui admettent cette fréquence ne savent, disent-ils, comment l'expliquer. Ils acceptent l'influence d'une scarlatine, d'une fièvre typhoïde, d'une pneumonie ou d'une autre maladie antérieure capable de produire une néphrite. La vraie lésion rénale de la gestation est la stéatose des épithéliums du rein; la grossesse détermine cette altération comme elle produit la stéatose des cellules hépatiques décrites par Sinéty. La stéatose du rein est la vraie lésion de la grossesse comme elle est la lésion par excellence de l'intoxication phosphorée. C'est cette stéatose qui, en supprimant dans un rein déjà altéré les fonctions éliminatrices des cellules canaliculaires, explique la fréquence et la gravité des accidents urémiques et éclamptiques chez les femmes enceintes et albuminuriques.

La comparaison nous semble ici quelque peu forcée. La surcharge graisseuse des cellules hépatiques constatée au centre du lobule par Sinéty ne peut être considérée comme une dégénérescence cellulaire, c'est une réserve de graisse effectuée dans des conditions normales et physiologiques. Nous ajouterons de

plus que la surcharge et la désintégration graisseuse des épithéliums du rein ne seraient pas suffisantes pour expliquer les graves accidents qui se produisent au cours de la grossesse.

D'ailleurs, la question nous paraît aujourd'hui toute différente. Si en effet l'éclampsie puerpérale est liée à une néphrite developpée au cours de la grossesse (néphrite intercurrente) sans que la grossesse y joue un rôle, cette néphrite est sans intérêt. Mais comment admettre que la grossesse n'ait aucune influence sur l'apparition de l'éclampsie. Il existe un facteur dont l'importance domine, de l'aveu de tous, l'histoire de l'éclampsie puerpérale, c'est la *primiparité.* Presque toutes les femmes éclamptiques sont des primipares.

Pourquoi cette coïncidence? Elle n'est certainement pas fortuite ou simplement accidentelle, comme l'est une néphrite, intercurrrente ou consécutive; mais, d'autre part, il y a lieu de s'étonner de trouver des lésions minimes dans le rein de femmes mortes éclamptiques. Elles sont si peu accusées quelquefois qu'on serait tenté de considérer l'éclampsie comme un trouble du système nerveux indépendant de toute perturbation rénale.

Dans une question aussi controversée, il faut tenir compte des faits acquis. On acceptait autrefois le rôle efficace d'une lésion souvent rencontrée par Leyden et Halbertsma, la *compression des uretères* constatée par Lohlein dans le quart des cas examinés par lui. Dans deux observations personnelles elle était évidente. Lecorché et Talamon citent également une observation de Berbez où l'uretère était légèrement dilaté. Mais, d'autre part, une compression des uretères de courte durée ne saurait amener une dilatation considérable des conduits, car, on le sait, pareille dilatation ne s'observe chez l'homme que dans les cas de compression lente et progressive.

D'ailleurs, une obstruction rapide des uretères, suffisante pour déterminer l'*anurie*, ne s'accompagne habituellement d'aucune lésion rénale. Il resterait à démontrer par quel mécanisme la compression urétérale est assurée dans la grossesse, et pourquoi la primiparité en est une des conditions les plus efficaces.

La théorie de la compression rénale est aujourd'hui à peu près abandonnée depuis qu'il est démontré que pendant la grossesse, et surtout chez les primipares, les phénomènes d'auto-intoxication relèvent de lésions hépatiques extrêmement prononcées, tout à fait pathognomoniques, ainsi que de lésions destructives et nécrobiotiques du rein. La clinique et l'anatomie pathologique réunies plaident en faveur d'une intoxication massive trouvant son origine soit dans le fœtus, soit dans le sang maternel après la suppression des menstrues.

D. — *ALBUMINURIES MÉCANIQUES PAR MODIFICATION DE LA CIRCULATION ALBUMINURIE DANS LES MALADIES DU CŒUR, DANS LES NÉVROSES ET DANS CERTAINES IRRITATIONS CUTANÉES*

Dans les catégories précédentes, l'albuminurie nous apparaît comme la conséquence directe des lésions du glomérule. Une seule semblait faire exception à cette règle, l'albuminurie de la grossesse liée à l'éclampsie puerpérale. Mais si, réellement, comme on paraît l'avoir établi, elle est subordonnée non à une compression urétérale, mais à une auto-intoxication, son mécanisme est analogue à celui des néphrites aiguës ou chroniques.

Nous devons envisager actuellement les albuminuries en rapport direct avec des troubles circulatoires portant plus spécialement sur le système veineux intra-rénal.

La stase veineuse est surtout marquée dans les *maladies du cœur*, et paraît suffire à elle seule à produire l'albuminurie intermittente qu'on observe au cours des crises d'asystolie. Le problème est ici plus complexe qu'il n'en a l'air. Sous l'influence d'un excès de pression dans le système cave, il se produit non seulement une tension exagérée dans le système veineux du rein, mais une diminution de pression dans le système artériel et, comme résultat presque immédiat, un ralentissement du courant sanguin. Ce sont précisément les conditions qui, expérimentalement, réalisent le mieux la congestion rénale avec stase et le passage de l'albumine dans l'urine (Stokvis et Runeberg).

Dans des expériences mémorables, Stokvis avait établi que l'excès de pression dans le système artériel du glomérule était accompagné d'une exagération dans la vitesse du sang, et que dans ces conditions l'albuminurie ne s'observait jamais.

La *ligature incomplète* ou la *compression de la veine*, la ligature incomplète ou la compression de l'artère, mais particulièrement ces deux conditions réunies, c'est-à-dire l'excès de pression dans la veine et la diminution de pression dans l'artère, réalisent au maximum le ralentissement de la circulation dans le glomérule, par conséquent la stase sanguine. La transsudation albumineuse est la conséquence de cette perturbation vasculaire, soit immédiatement, soit par suite de l'anoxémie des cellules épithéliales du glomérule (Heidenhain) dont l'intégrité est, suivant lui, indispensable à la sécrétion de la partie aqueuse de l'urine et dont l'altération explique le passage des substances albumineuses.

Dans la congestion rénale des affections du cœur, cette perturbation n'a rien de permanent. Aussitôt que la tension artérielle se relève, la vitesse du sang au niveau du glomérule redevient normale, l'urine filtre en abondance, l'albumine disparaît pour ne réapparaître qu'à l'occasion d'une attaque nouvelle d'asystolie. C'est la meilleure preuve que l'on puisse donner de l'origine purement mécanique de cette albuminurie et de l'importance des modifications de la circulation glomérulaire sans intervention aucune d'une lésion véritable de cet appareil.

Les troubles de la circulation sans trace de néphrite expliquent aussi l'apparition de l'albuminurie dans les irritations violentes du système nerveux, central ou périphérique. A la suite de la *commotion cérébrale* (Fischer), de *fractures du crâne* (Barety et Duplay), de certaines *hémorragies* (Ollivier), de *lésions expérimentales* du quatrième ventricule (Cl. Bernard), ou organiques (Talamon), on peut voir *l'albuminurie* apparaître accompagnée ou non de *polyurie* et de *glycosurie*. En tout cas, l'intervention du système nerveux est indubitable et la paralysie vaso-motrice démontrée.

Les excitations nerveuses périphériques agissent certainement par voie réflexe.

Quant à l'albuminurie consécutive aux attaques *épileptiformes* et *éclamptiques*, elle est produite par des perturbations nerveuses du même genre. Nous donnons plus loin le résumé d'une observation où le désordre profond de la circulation rénale s'était traduit à l'autopsie par l'apparition d'ecchymoses nombreuses et d'effractions glomérulaires; ces lésions étaient survenues à la

suite d'attaques subintrantes d'éclampsie dans la dernière période d'une syphilis cérébrale.

L'excitation nerveuse, au lieu de partir de l'écorce, du bulbe, ou des nerfs périphériques, peut avoir comme point d'origine les filets les plus déliés des expansions cutanées, ainsi que cela paraît résulter d'un assez grand nombre d'observations. Des excitations produites par le *pétrole*, la *térébenthine*, le *styrax*, le frottement simple, le *traitement de la gale*, une *chaleur intense* et même l'application de *courants électriques*, ont pu déterminer une albuminurie intermittente ou réveiller une albuminurie antérieure.

Ces faits, en apparence de même ordre, comportent une explication différente. En ne prenant que les plus simples où l'irritation physique seule est en jeu, il paraît incontestable qu'elle ne peut agir que par voie réflexe, en provoquant l'inhibition vaso-motrice et la dilatation plus ou moins durable avec stase au niveau des capillaires du rein.

E. — *ALBUMINURIES DONT LE MÉCANISME EST INDÉTERMINÉ*

ALBUMINURIE INTERMITTENTE CYCLIQUE DES ADOLESCENTS

J. Teissier (1) a réuni sous ce terme une série d'observations mentionnées quelque temps avant lui par Pavy et d'autres observateurs.

Cette albuminurie apparaîtrait d'une façon régulière à certaines heures déterminées de la journée et serait par conséquent *cyclique*.

Elle serait par suite *intermittente* et reliée pathogéniquement à la *goutte*, au *rhumatisme*, exceptionnellement à *la tuberculose*.

Les urines du matin n'offrent aucune altération, les réactifs les plus délicats sont impuissants à révéler la présence de l'albumine. Entre midi et une heure l'acide nitrique décèle l'apparition d'une énorme quantité *de matières colorantes*, les urines prennent une teinte rouge foncé ou lie de vin. En même temps, un très léger disque opalin d'albumine apparaît au-dessus des pigments, le disque s'accentue à mesure que l'heure s'avance.

Les urines sont louches, foncées, de densité élevée, 1022 à 1025, faiblement acides ou alcalines, plus riches en *globuline* qu'en sérine. Vers 4 ou 5 heures, le disque d'albumine s'est considérablement aminci, souvent même il a disparu. De 7 heures à 11 heures du soir, les urines ne présentent en général aucune altération, quelquefois cependant les mêmes troubles se produisent après le dîner.

L'acide nitrique mettrait en outre en évidence un disque d'*urates*, et plus tard *d'azotate d'urée*. Dans le dépôt des urines on trouverait en excès des *oxalates* et du *phosphate ammoniaco-magnésien*.

Dans une vingtaine de cas, tous les malades accusaient un malaise permanent, une diminution progressive des forces, de l'inaptitude au travail, de l'éréthisme nerveux, une tendance à l'hypocondrie, fréquemment de la rachialgie

(1) J. TEISSIER. Congrès de Grenoble, 1884, et Sur certaines formes d'albuminurie transitoire. *Sem. méd.*, 1885. — MERLEY. *Maladie de Pavy*. Thèse de Lyon, 1887. — DIEULAFOY. *Acad. de méd.*, 1895. — K. OSWALD. Albuminurie cyclique et néphrite. *Sem. méd.*, 1894. — ARNOZAN et TALAMON. Congrès de Nancy, 1896. — A. ROBIN. *Acad. de méd.*, 1898. — J. TEISSIER. *Les albuminuries curables*. Paris, 1900.

et des douleurs. On peut relever aussi de l'hyperexcitabilité cardiaque, de la céphalée, des sensations vertigineuses, etc. Cependant J. Teissier considère cette albuminurie comme *absolument bénigne*, car presque tous les malades ont guéri dans un laps de temps variable.

Cette albuminurie serait souvent *familiale* (J. Teissier, Lacour et Londe) (1). Sa cause déterminante serait avant tout une influence héréditaire nettement établie, l'albuminurie mériterait le nom de *prégoutteuse*.

Il ne faudrait attribuer qu'une influence de tout second ordre à la fatigue et à la station debout.

L'albuminurie cyclique serait le résultat d'une *hyperactivité fonctionnelle du foie* se traduisant par une destruction de globules rouges (d'où l'excès de globuline) et d'une élimination exagérée d'acide urique, d'urée et de graisse.

L'albuminurie intermittente cyclique se distingue de l'*albuminurie physiologique* par les symptômes généraux qui l'accompagnent; de l'albuminurie *orthostatique*, parce qu'elle apparaît seulement l'après-midi et non dès le lever; de l'albuminurie *prétuberculeuse*, parce qu'elle disparaît sans être suivie d'accidents de granulie.

Telle est la description résumée de cette variété que l'on peut être étonné de voir correspondre à une forme transitoire et curable si elle a, comme le soutient Teissier, des rapports étroits avec la goutte, qui peut se manifester par une albuminurie d'abord intermittente aboutissant aux lésions rénales confirmées.

On doit remarquer d'autre part que, bien que survenant peu de temps après le repas, elle a été détachée du groupe des albuminuries digestives.

ALBUMINURIE DE LA STATION DEBOUT OU ORTHOSTATIQUE

Étudiée par Stirling, Rooke, Oswald, Lecorché et Talamon, Bertrand (2) Klemperer, Heubner, Merklen (3), P. Marie (4), Pribram.

Suivant Teissier (5) qui en a recueilli huit observations, on ne doit entendre sous le nom d'albuminurie orthostatique véritable que celle que n'influence *ni le régime, ni la fatigue, ni l'exercice, ni les émotions*, et pour la production de laquelle *le passage de la station horizontale à la verticalité* (postural albuminuria de Stirling) est la seule condition nécessaire et indispensable, à tel point qu'il suffit même en plein exercice, en plein travail digestif, de se remettre au lit pour qu'en l'espace de 40 à 50 minutes au maximum l'albuminurie ait complètement disparu pour reparaître d'ailleurs au premier changement d'attitude. On a fréquemment noté la plus grande abondance des urines dans la position horizontale, la nuit, et le maximum de l'albuminurie dans la station debout, vers 11 heures du matin.

Cette albuminurie se montre chez les jeunes sujets, exceptionnellement à l'âge moyen de la vie, sauf dans quelques observations de J. Teissier, P. Marie, Bertrand, H. Gillet et Le Noir.

(1) P. Londe. Sur quelques cas d'albuminurie familiale. Forme intermittente. *Arch. gén. de méd.* 1899.
(2) E. Bertrand. *Contribution à l'étude de l'albuminurie intermittente non cyclique.* Thèse de Paris, 1890.
(3) P. Merklen. *Soc. clin.*, 1885, et *Arch. gén. de méd.*, 1888.
(4) P. Marie. De l'albuminurie cyclique. *Sem. méd.*, 1896.
(5) J. Teissier. Les albuminuries curables, 1900.

Pour Teissier, l'albuminurie correspond à un phénomène fluxionnaire rénal *d'origine nervo-motrice* accompagné de catarrhe des voies urinaires supérieures. On doit insister sur la constance de l'élément catarrhal se traduisant par l'apparition de mucus dans les urines, de même que sur l'importance des phénomènes vaso-moteurs sympathiques, comme dans l'observation de P. Marie, tributaires de la *prédisposition névropathique* des sujets.

Cette albuminurie appartient donc à la catégorie des albuminuries nerveuses. Elle s'expliquerait, d'après Marie, par une névrose sympathique. Les sensations douloureuses éprouvées par le malade qu'il a eu en observation ont été comparées à la migraine. Il s'agirait d'une sorte de migraine rénale, les crises se reproduisant sous l'influence des causes les plus banales en apparence (émotions, dépression barométrique, orages, etc.). Elle serait améliorée par l'emploi du bromure, de l'antipyrine ou de la quinine.

Mais un fait tendrait à mettre en doute son individualité, c'est que, d'après Teissier, les malades sont des prédisposés, soit que les enfants aient eu préalablement une *scarlatine antérieure* avec ou sans néphrite infectieuse concomitante (plusieurs faits), soit qu'ils comptent dans leurs ascendants des albuminuriques d'ordres divers.

Dans ces conditions, est-il bien certain que le rein ne présente aucune tare antérieure?

En somme, la question de l'*albuminurie orthostatique* est toujours actuelle, les nombreuses discussions qu'elle a suscitées n'ayant pas amené de solution définitive. Et cela se conçoit puisque la plupart des caractères considérés comme lui appartenant de façon exclusive se rencontrent dans d'autres variétés.

Rappelons, en effet, que si dans la majorité des observations les sujets atteints sont ou des enfants ou des jeunes gens, d'où le terme d'*albuminurie de croissance* (Moxon), elle a été également observée à un âge beaucoup plus avancé, puisque le malade de P. Marie avait 57 ans et que Le Noir, sur un ensemble de 24 cas, en cite 5 de 20 à 30 ans et 7 au-dessus de 30 ans.

Assez souvent cette forme d'albuminurie est *intermittente* et *familiale* (P. Londe) [1]; aussi a-t-elle été confondue dans une même description avec ces dernières, alors que bien des auteurs tendent au contraire, avec J. Teissier, à les opposer l'une à l'autre. Les limites respectives de ces diverses variétés ne sont donc pas encore tracées. On en peut dire autant de l'*albuminurie digestive*, réunie parfois aux deux autres.

Enfin, dans ces derniers temps, le domaine de l'albuminurie orthostatique s'est sensiblement élargi, puisqu'il paraît établi que des albuminuries infectieuses, toxiques, vraiment *organiques*, peuvent n'apparaître qu'au moment où le sujet passe de la position horizontale à la verticalité.

L'orthostatisme, d'après cela, représenterait une condition assez banale dans l'apparition de l'albuminurie. Il est plus intéressant de suivre dans leurs descriptions les auteurs qui ont tenté d'individualiser cette curieuse affection.

J. Teissier, nous l'avons dit, la considère comme une albuminurie fluxion-

(1) P. Londe. Sur quelques cas d'albuminurie familiale. Forme intermittente. *Arch. génér. de méd.*, 1899. — Voir également : Shön. Un cas d'albuminurie cyclique familiale. *Jarhb. f. Kinderheilkunde,* 1896.

naire d'origine *nervo-motrice*, opinion partagée par P. Bourcy [1], qui la rapproche de la maladie de Raynaud.

Pour Merklen [2], l'albuminurie orthostatique est purement *fonctionnelle*, sous la dépendance de l'*hérédité nerveuse*, entraînant à sa suite l'atonie vasculaire et, par conséquent, la stase rénale provoquée par la station debout.

Le mécanisme de cette albuminurie reconnaîtrait comme cause prochaine une dystrophie transitoire de l'épithélium glomérulaire. Elle présenterait donc. d'après Merklen, certaines analogies avec l'albuminurie cardiaque pure qui, ainsi qu'on le sait, disparaît lorsque la circulation rénale est régularisée. Il faudrait admettre pour les orthostatiques une fragilité particulière de l'épithélium rénal. ou mieux, une anomalie vasculaire du rein exagérée par la station verticale.

En résumé, d'après cette théorie, l'albuminurie orthostatique est *purement fonctionnelle*, *jamais organique*, intermittente d'emblée et disparaît avec l'âge.

La *cryoscopie* démontre d'ailleurs que le rein est toujours indemne (Merklen et H. Claude) [3]. On ne saurait mettre en doute l'intégrité du rein, puisque l'albuminurie orthostatique est exclusivement conditionnée par la station debout, et que, même dans les circonstances les plus défavorables en apparence, elle peut disparaître comme au cours de certaines maladies ou pendant le développement d'une grossesse.

A cette manière de voir on a répondu que l'albuminurie orthostatique pouvait annoncer l'apparition d'une néphrite permanente à titre de symptôme avant-coureur, pour ainsi dire, ou coïncider au contraire avec les dernières phases d'une albuminurie en voie de disparition.

C'est ainsi que l'on a pu relever, dans les antécédents de malades atteints d'albuminurie orthostatique, une infection antérieure ayant déterminé des lésions indiscutables du côté du rein (Achard et Lœper [4]), Widal, Siredey, Sevestre, Rendu). On a plus spécialement incriminé la fièvre typhoïde, le paludisme, la scarlatine, la diphtérie, la varicelle (Le Noir), les oreillons (Méry). De son côté, H. Gillet [5] cite la plupart des infections, des intoxications et des dyscrasies. Rappelons d'ailleurs que dans les observations anciennes on retrouve comme élément de discussion possible des infections nettes, telles que la syphilis indiquée dans l'observation de P. Marie.

Pour se faire une opinion exacte sur la pathogénie de l'albuminurie orthostatique, le médecin ne doit pas tenir compte seulement de ces deux énoncés :

1° L'albuminurie orthostatique est une maladie du jeune âge et de l'adolescence, n'apparaissant qu'à l'instant précis où le malade passe de la position horizontale à la station verticale, trouble passager de la circulation du rein tou-

(1) P. Bourcy. Albuminurie orthostatique. *Soc. méd. des hôp.*, juin 1900.

(2) P. Merklen. *Soc. clin.*, 1885; *Arch. gén. de méd.*, 1888. — Albuminurie orthostatique. *Soc. méd. des hôp.*, juin 1900. — Voir également : Millard. Note sur un cas d'albuminurie orthostatique. *Soc. méd. des hôp.*, juin 1900.

(3) P. Merklen et H. Claude. Cinq cas d'albuminurie orthostatique avec examen cryoscopique des urines. *Soc. méd. des hôp.*, juillet 1900.

(4) Achard et Lœper. Albuminurie orthostatique. *Soc. méd. des hôp.*, juin 1900. — Voir également : C. Aubertin. L'albuminurie orthostatique au cours de la néphrite scarlatineuse. *Presse méd.*, oct. 1901.

(5) H. Gillet. Albuminuries intermittentes des jeunes sujets. *Arch. de méd. des enfants*, 1901.

jours curable d'ailleurs, ou 2° l'albuminurie orthostatique est une variété d'albuminurie initiale ou terminale dans les néphrites.

Autrement la question serait nettement posée et bien près d'être résolue. Rien d'ailleurs ne s'opposerait à ce que chacune de ces variétés eût une existence propre.

On pourrait admettre alors avec Méry et Touchard [1] des albuminuries *fonctionnelles non orthostatiques* à côté d'*albuminuries organiques nettement orthostatiques*, avec Achard et Lœper [2] l'impossibilité de séparer l'albuminurie purement orthostatique de l'albuminurie permanente à recrudescences orthostatiques, ces deux types existant, comme ils l'ont indiqué, chez des personnes d'une même famille.

On arriverait ainsi à penser que des albuminuries légères ou abondantes, transitoires ou durables, en rapport avec des troubles passagers de la circulation rénale, des néphrites à évolution rapide et même des lésions graves du rein pourraient subir, dans des circonstances variées, l'influence orthostatique.

Mais le problème est, paraît-il, beaucoup moins simple. D'après certains auteurs, il faudrait tenir compte non seulement d'une infection récente du rein, d'une lésion rénale ancienne ou simplement d'une modification transitoire de la circulation glomérulaire (l'orthostatisme n'apparaissant que comme condition adjuvante de l'apparition de l'albuminurie), mais aussi des troubles profonds de la nutrition générale qui préparent les modifications observées du côté du rein.

Les vrais orthostatiques seraient des sujets malingres, bien que souvent de haute taille, en état d'hyponutrition, présentant des troubles du côté du foie, du système digestif, du système nerveux et circulatoire, l'hypotension artérielle ayant été presque constamment observée (Le Noir) [3].

La crise urinaire déjà étudiée avec soin par J. Teissier dans la forme intermittente, réduite pour la plupart des cas à la filtration de l'albumine dans les circonstances que nous avons indiquées, répondrait, d'après H. Gillet, à quatre formes principales :

1° La *crise minérale* avec élimination en excès de carbonates et de phosphates; — 2° la *crise chromogène* caractérisée par un excès d'uro-érythrine, d'urobiline ou d'indican ; — 3° la *crise albuminurique* ; — 4° la *crise azotée* caractérisée par l'excès d'acide urique et d'urée.

De ces diverses modalités, la *crise chromogène* serait la plus fréquente, c'est pourquoi, d'après Gillet, l'on pourrait peut-être dire des albuminuries intermittentes rangées par lui dans les albuminuries orthostatiques, qu'elles sont constituées par des *uro-bilinuries avec albuminurie*.

Que devient dans cette théorie le rôle de l'infection et de l'intoxication si souvent invoquées par l'auteur? Faudrait-il donc admettre que la plupart des maladies infectieuses et des intoxications frappent plus directement le foie et le tube digestif que le rein, et que, dans les mêmes circonstances, l'*urobilinurie* et l'*indicanurie* précèdent et expliquent l'apparition de l'albumine?

En présence de ces conditions multiples actuellement encore indéterminées, on cesse de comprendre l'orthostatisme, tellement la discussion se complique

(1) MÉRY et TOUCHARD. Deux cas d'albuminurie orthostatique. *Soc. méd. des hôp.*, juin 1901.
(2) ACHARD et LOEPER. Albuminurie familiale orthostatique. *Soc. méd. des hôp.*, juin 1901.
(3) LE NOIR. Note sur quelques cas d'albuminurie intermittente. *Soc. méd. des hôp.*, juillet 1901. — Voir également : VIRE. *L'albuminurie orthostatique*. Thèse de Lyon, 1901.

d'éléments nouveaux. Et cependant c'est dans cette voie qu'il faut suivre les plus récentes observations.

Ainsi, malgré les antécédents infectieux de la moitié de ses malades (exactement 12 fois sur 24), Le Noir rappelant que presque tous sont des dyspeptiques à foie gros se demande si l'albuminurie orthostatique est d'origine digestive, si elle est identique à l'albuminurie cyclique des adolescents qui s'en rapproche d'ailleurs beaucoup, ou si elle ne doit pas être confondue avec la *forme rénale* de l'*ictère acholurique* décrite par Gilbert et Lereboullet (¹).

On voit, d'après ces quelques notes, les fluctuations nombreuses imposées à la pathogénie de l'albuminurie orthostatique.

Cependant Gilbert et Lereboullet n'ont proposé cette explication que par voie d'hypothèse, rapprochant l'*albuminurie minime* constatée dans l'ictère acholurique de l'albuminurie beaucoup plus prononcée survenue dans les angiocholites graves et qu'ils ont décrit sous le nom de *néphrite biliaire* (²). Or, il est incontestable pour eux que la néphrite biliaire est la conséquence non de la rétention de la bile, mais d'une infection d'origine canaliculaire bientôt généralisée.

Ce serait de même à la toxi-infection due à l'angiocholite qu'il faudrait rapporter dans l'ictère acholurique la *minime lésion rénale* qui provoque l'albuminurie intermittente. Partant de cette explication, Gilbert et Lereboullet comptent au profit de leur théorie la majorité des faits publiés par Londe.

Néanmoins les observations réunies par Londe envisagent un ensemble de faits bien autrement complexe. On y trouve indiquées les *modifications des urines*, la diminution de l'azote urée par rapport à l'azote total, l'augmentation de l'acide phosphorique terreux, l'abaissement total des éléments dissous, l'*augmentation des substances colorantes*. D'autre part, on trouve notés des *troubles gastriques* (hyperchlorhydrie avec fermentations), des *troubles hépatiques*, intestinaux (entérite muco-membraneuse), des troubles nerveux (céphalée, inaptitude au travail, irritabilité).

Et parmi les maladies associées ou les complications, la fréquence des végétations adénoïdes, de l'amygdalite lacunaire et de la grippe.

Cet ensemble de troubles, assez complexe ainsi qu'on le voit, est dominé lui-même par la diathèse neuro-arthritique, par des antécédents cancéreux et goutteux. Chez les ascendants il faut signaler la fréquence de la migraine, des coliques hépatiques, du diabète, des vésanies, de la parálysie générale.

Dans un ensemble si considérable de faits, chacun ne peut-il trouver des arguments en faveur de sa théorie?

Que penser, d'autre part, de cette constatation faite par Londe de la disparition de l'albuminurie intermittente coïncidant avec l'invasion d'une grippe ou d'une scarlatine? Comment expliquer que des infections capables de provoquer par elles-mêmes l'albuminurie puissent faire disparaître une albuminurie préexistante? Le repos au lit n'est certainement pas suffisant pour amener ce résultat, et si dans le décours de ces maladies une albuminurie minime se produisait, quel moyen aurions-nous de reconnaître si elle dépend de l'infection ou du trouble fonctionnel antérieur?

(¹) GILBERT et LEREBOULLET. La forme rénale de l'ictère acholurique simple, albuminurie intermittente, albuminurie continue, hémoglobinurie paroxystique. *Soc. méd. des hôp.*, 1901. — Voir également : DAUCHEZ. Albuminuries cycliques de l'adolescence. *Congrès de méd.*, Paris, 1900. Section des mal. infantiles.

(²) GILBERT et LEREBOULLET. La néphrite biliaire. *Soc. méd. des hôp.*, avril 1900. — Voir également : DONMENJOU. *Le rein hépatique*. Thèse de Lyon, 1897.

Quelle explication donner enfin de cette albuminurie intermittente presque toujours fugace rattachée par l'auteur au neuro-arthritisme mais pouvant aboutir quelquefois au mal de Bright?

Bien que dans le travail auquel nous faisons ces emprunts, Londe nous avertisse qu'il peut exister plusieurs espèces d'albuminurie familiale et qu'il ne s'occupera que de l'*albuminurie intermittente familiale*, il est impossible, alors qu'il parle de la possibilité du passage de cette variété au mal de Bright, de ne pas songer aux faits d'albuminurie familiale grave. On sait, en effet, que Dickinson a recueilli dans la même famille quatre générations d'albuminuriques avec issue funeste dans six cas et permanence de l'albuminurie dans plusieurs autres. Arnozan, de son côté, a constaté dans la même famille un mal de Bright confirmé, une néphrite infectieuse et enfin un fait d'albuminurie cyclique. Talamon [1] exprime une opinion plus radicale puisque l'albuminurie minima héréditaire ou familiale est celle dont le pronostic éloigné comporterait le plus de réserves, pouvant aboutir au mal de Bright confirmé.

Que l'albuminurie orthostatique soit en fin de compte une albuminurie fluxionnaire et nervo-motrice, une albuminurie digestive, une albuminurie de croissance, qu'elle soit ou non l'expression d'une infection antérieure ou d'une lésion rénale actuelle, il s'agit de savoir si elle est permanente ou bien temporaire et curable.

L'idée d'une albuminurie fonctionnelle provoquée par la station debout entraîne la curabilité absolue de l'affection. Les auteurs qui la comprennent ainsi recommandent une thérapeutique reconstituante. Si réellement l'albuminurie orthostatique correspond à cette variété, on peut s'étonner qu'étant toujours minime, passagère et curable, elle ait fait apparaître des théories si compliquées et si contradictoires. Il est certain dès à présent que l'on a groupé sous le titre d'albuminurie orthostatique des observations n'ayant aucun rapport entre elles. L'analyse qui précède démontre qu'une revision faite dans ce sens est indispensable aujourd'hui.

ALBUMINURIES DIGESTIVES

Il est beaucoup question depuis un certain temps d'une classe particulière d'albuminuries n'ayant aucun rapport avec les altérations passagères ou permanentes du rein. Des *albumines modifiées* pourraient franchir le glomérule comme le font la *peptone* et la *propeptone*, sans lésion préalable du filtre. Les matières albuminoïdes envisagées seraient le produit d'élaborations vicieuses soit au niveau du tube digestif, soit dans l'intérieur des glandes qui lui sont annexées. Murchison, en 1876, écrivait déjà que l'albuminurie pouvait sans doute dépendre d'un trouble hépatique en dehors de toute lésion organique du rein. Des conditions plus générales rattachées aux diathèses arthritique, goutteuse, au diabète et même à l'obésité (Bouchard) [2], agiraient dans le même sens.

(1) Ch. Talamon. Pronostic des albuminuries. *Congrès de Nancy*, 1896.

(2) Ch. Bouchard. Sur les conditions pathogéniques des albuminuries qui ne sont pas d'origine rénale. *Acad. de méd.*, 1892. — Voir également : Charrin. Influence des maladies du foie sur la pathologie du rein et les modifications de l'urine. *Sem. méd.*, 1894. — H. Mollière. Des néphrites aiguës et chroniques par insuffisance hépatique. *Lyon méd.*, 1894. — A. Gouget. *Influence des affections du foie sur l'état des reins.* Th. Paris, 1894. — J. Teissier. Sur l'albuminurie hépatogène. *Sem. méd.*, 1899.

L'albuminurie observée dans ces circonstances est tantôt minime, quelquefois aussi abondante qu'à la suite des lésions rénales. Mais elle est *intermittente*, *passagère* et ne serait jamais accompagnée ni même suivie de lésions progressives du rein. A vrai dire, on n'a jamais fourni la preuve de l'autonomie de ces albuminuries; on ne connaît en effet aucun procédé chimique capable de différencier ces albumines de la sérine et de la globuline. Toutes sont coagulables par la chaleur et identiques à celles du sérum sanguin.

Pour établir la réalité de ces albuminuries extra-rénales, les documents font défaut, c'est aller trop loin que de dire qu'il existe des albuminuries d'origine *intestinale*, *hépatique*, *pancréatique*, subordonnées à une élaboration vicieuse des matières albuminoïdes par simple trouble fonctionnel de ces appareils.

Si le fonctionnement imparfait de l'estomac, de l'intestin, du foie, laissent passer des albumines incomplètement élaborées, on doit indiquer les réactifs capables de les mettre en évidence. Autrement on est en droit de supposer que, dans tous les cas où les actes nutritifs sont pervertis, il existe en circulation dans le sang des substances extractives d'élaboration viciée qui produisent soit une congestion rénale, soit une néphrite passagère. Les dyspepsies chroniques, les fermentations intestinales, les états dyscrasiques constatés dans la goutte, le diabète et les maladies similaires, seraient aptes à déterminer de véritables toxémies dont les reins ressentiraient les effets.

Rien n'est plus complexe, en effet, sous une apparente simplicité que le mécanisme qui, d'après les différents, auteurs préside à l'apparition des *albuminuries digestives* : gastrique, hépatique, ou intestinale.

Si l'on prend comme premier exemple la *dilatation de l'estomac*, on verra que, tandis que la dilatation simple est considérée comme favorisant l'apparition de l'albuminurie, les dilatations symptomatiques des sténoses du pylore et du cancer souvent beaucoup plus accusées ne la provoquent pour ainsi dire à aucun moment de leur évolution.

S'agit-il de la pathogénie de ces albuminuries?

1° Tantôt on accepte le passage d'albumines incomplètement transformées dans le sang et leur élimination à travers le rein sans donner les réactions chimiques qui permettent de les distinguer de la sérine et de la globuline normales.

Sans se demander, d'autre part, si ces albumines hétérogènes ne devraient pas léser le rein au passage, produisant des congestions passagères mais entraînant avec elle la sérine et la globuline du sérum.

2° Tantôt on suppose que le rein peut être lésé par les différents produits fermentatifs de la digestion, et laisse passer l'albumine ordinaire.

3° Ou bien encore l'intermédiaire obligé entre l'estomac et le rein serait le foie dont le trouble fonctionnel se traduirait par le passage de la *globuline*.

Ceci nous amène à la deuxième variété d'albuminurie digestive, *l'albuminurie hépatogène*.

D'ailleurs, que le foie soit secondairement modifié comme dans l'exemple précédent (gros foie des dilatés) ou qu'il le soit primitivement comme dans les hyperémies goutteuse, diabétique, alcoolique, calculeuse ou autres, le résultat serait à peu près identique.

La fonction glandulaire exaltée aurait comme conséquence, d'après J. Teissier, une destruction globulaire excessive, d'où passage de la globuline dans l'urine.

Lorsque l'insuffisance hépatique existe seule, l'albuminurie serait de la même variété avec addition d'une certaine quantité de *peptone*.

Il existerait enfin des faits complexes d'auto-intoxication d'origine gastrique et intestinale pouvant retentir simultanément sur le foie et le rein.

L'interprétation pathogénique de ces désordres se trouve encore rendue plus difficile par cette opinion que tous les malades susceptibles de faire de l'albuminurie dans le cours des affections de l'estomac, de l'intestin ou du foie, seraient des surmenés neurasthéniques ou des héréditaires : arthritiques, hépatiques, tuberculeux, ou brightiques.

Comment, en présence de conditions si diverses, retrouver l'enchaînement pathogénique?

Le mécanisme de l'albuminurie la plus commune est déjà tellement difficile à préciser que nous devons pour le moment considérer ces faits comme des observations d'attente sans nous prononcer sur la place qu'il convient de leur assigner en pathologie.

En tout cas, l'albumine qui passe en pareille circonstance paraît être l'albumine proprement dite, composée en parties distinctes de sérine et de globuline. Cette albumine n'a pas, comme la peptone, la propeptone, les diverses albumoses, ni même l'albumine du blanc d'œuf, de réactions physiques ou chimiques particulières. D'ailleurs, les recherches faites avec cette dernière substance montrent que l'albumine de l'œuf injectée dans les veines d'un animal agit comme un véritable poison, irrite les vaisseaux du glomérule et passe dans les urines, mais en entraînant avec elle l'albumine du sérum. L'élimination de cette albumine se prolonge et dépasse sensiblement le moment où l'albumine de l'œuf a disparu.

En résumé, dans toutes les albuminuries passagères des diabétiques, des goutteux, des obèses, des dilatés, des malades atteints d'affections chroniques de l'estomac, du foie, du pancréas, comme dans *toute albuminurie*, l'albumine provient du sang et ne franchit le rein que grâce à une perméabilité anormale du filtre consécutive à une effraction glomérulaire. La *dilatation vaso-motrice d'ordre réflexe*, la *congestion par stase mécanique*, les *diverses inflammations* sont les procédés instrumentaux que les irritants mettent en œuvre pour provoquer et maintenir cette perméabilité.

CHAPITRE V

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU REIN

Le rein fonctionnant à la fois comme filtre et comme glande est destiné à débarrasser l'organisme des différents matériaux inutiles ou nuisibles que lui apporte la circulation.

Tout obstacle au fonctionnement de l'organe entravera l'élimination normale de ces matériaux de déchet, et partant modifiera la composition de l'urine. Les variations de la *quantité*, de la *densité*, de la *qualité* des urines n'avaient pas

échappé aux anciens auteurs qui, dans des analyses consciencieuses et complètes, avaient déjà mis en lumière la notion de *perméabilité*.

La perméabilité du rein est un phénomène complexe dans lequel il faut voir la résultante que la perméabilité partielle de chacune des parois osmotiques du parenchyme concourt à former (Achard et Castaigne) [1]. A l'état normal, le rein ne laisse passer que les substances *cristalloïdes* et l'eau; à l'état pathologique, les *substances colloïdes* peuvent transsuder comme au travers de simples filtres, tandis que les substances cristalloïdes peuvent être retenues grâce à la sclérose qui transforme certaines régions en parois semi-perméables.

La conséquence immédiate de ces troubles de l'élimination urinaire sera donc la rétention dans le sang des produits non éliminés. Les premières théories de l'*urémie* sont basées sur la rétention de ces produits; mais, malgré de nombreux travaux parus sur la question, bien qu'il soit à peu près acquis que les urines des atrophies rénales sont pauvres en urée et en sels de potasse (Charrier) [2], on est encore à se demander quelle importance à la fois diagnostique et pronostique s'attache à la rétention dans l'organisme de telle ou telle de ces substances. Aussi à la théorie de l'urémie par tel poison déterminé, s'est substituée la théorie de l'urémie par poisons multiples; aux dosages purement chimiques, la recherche de la valeur physiologique des matériaux de l'urine pris en bloc.

EXAMEN DE L'URINE

A. — *TOXICITÉ URINAIRE*

C'est à quoi tend l'étude de la *toxicité urinaire* entreprise par Bouchard.

A la vérité, la toxicité urinaire est de notion déjà ancienne. La découverte en revient à Vauquelin et Ségalas [3] qui réussirent à tuer deux chiens par injection intravasculaire d'urine fraîche. Peu étudiée depuis cette époque, elle n'a été l'objet que de quelques travaux épars. Nous citerons la thèse de Muron [4] sur la pathogénie de l'infiltration d'urine, les expériences mémorables et décisives de Feltz et Ritter [5]. A la suite des travaux de Bouchard sur les auto-intoxications dans les maladies, les travaux se sont multipliés; on en trouvera la bibliographie complète dans une revue de Le Noir [6] et dans la thèse de Mazaud [7].

L'urine à expérimenter peut être injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané, les séreuses pleurale ou péritonéale. Ces différentes voies d'introduction sont en partie abandonnées à cause de l'extrême variabilité de la résorption. On peut en dire autant de l'injection dans la séreuse arachnoïdienne.

L'introduction du liquide toxique par la voie digestive est passible de multiples erreurs: absorption variable par l'intestin, perte par les matières fécales, action prédominante du foie.

[1] ACHARD et CASTAIGNE. L'exploration des fonctions rénales. *Monographies cliniques*, 1900, et CH. ACHARD. Rapport au Congrès de méd., Paris, 1900.
[2] CHARRIER. *Élimination de la potasse urinaire dans les néphrites*. Thèse de Paris, 1897.
[3] VAUQUELIN et SÉGALAS. *Journal Magendie*, 1822, cité par L. Bernard. *Revue de méd.* février 1900.
[4] MURON. Thèse de Paris, 1872.
[5] FELTZ et RITTER. *Revue méd. de l'Est.*, 1880-1881.
[6] LE NOIR. *Revue génér. Gaz. des hôp.*, 1892.
[7] MAZAUD. Thèse de Paris, 1898.

Par la méthode de Roux-Borrel, Lesné [1] a tenté d'injecter directement l'urine dans la matière cérébrale. Cette méthode fort ingénieuse paraît donner plutôt la mesure *qualitative* de la toxicité, non point la mesure de la toxicité générale. Elle ajoutera à la notion de toxicité d'une urine la mesure de son action élective sur le cerveau ainsi que sur d'autres appareils.

Reste l'injection intravasculaire à laquelle se sont arrêtés Bouchard et ses élèves. Elle consiste à introduire dans les veines d'un animal, en l'espèce le lapin, la quantité d'urine nécessaire à déterminer la mort au cours de l'expérience. Elle est dite méthode de la *toxicité expérimentale.*

Joffroy et Servaux [2] préfèrent mesurer la *toxicité vraie*, en pratiquant l'injection d'une quantité donnée d'urine qui provoquera ou non l'apparition de phénomènes toxiques, plus ou moins intenses.

Quoi qu'il en soit, la méthode de Bouchard est actuellement la plus employée. La quantité d'urine à injecter nécessaire pour tuer *un kilogramme d'animal* se nomme *urotoxie.*

L'urine normale déterminant la mort d'un lapin à la dose de 45 centimètres cubes par kilogramme, on dira d'une urine qu'elle est hypo ou hypertoxique suivant qu'elle tuera le lapin à une dose supérieure ou inférieure à 45 centimètres cubes.

D'autre part, le *coefficient urotoxique* est constitué par la quantité d'urotoxies que l'homme fabrique par kilogramme et en 24 heures. Ainsi un homme de 70 kilogrammes qui éliminerait 35 *toxies* en 24 heures aurait un coefficient urotoxique égal à $\frac{35}{70} = 0,50$. Ce chiffre de 0,50 est donné comme exemple pour la facilité du calcul. En réalité, le coefficient urotoxique moyen est de 0,46 (Bouchard). Dans les atrophies rénales, le coefficient s'abaisserait dans des proportions considérables, à 0,105, 0,090, et même 0,062 (Baylac) [3].

Le procédé demande un certain nombre de précautions qui en rendent l'application délicate. Il exige l'emploi d'un liquide *aseptique* filtré, une *vitesse* et une *pression* identiques pour que les expériences soient comparables. Aussi utilise-t-on dans la pratique des vases à injection dont le principe repose sur le vase de Mariotte. Certains auteurs attachent plus d'importance à la *vitesse* qu'à la *pression.* L. Bernard [4] admet une pression correspondant à une vitesse de 5 centimètres cubes par minute.

Ces précautions prises, la méthode est passible de plusieurs objections.

Pour beaucoup d'auteurs, en effet, l'urine jouit de propriétés coagulantes vis-à-vis du sérum sanguin et son introduction dans les vaisseaux peut amener la formation de caillots dont l'action mécanique se joint à l'action toxique du liquide à injecter.

Joffroy et Servaux ont insisté sur cet accident qu'ils se proposent d'empêcher par une injection simultanée d'extrait de têtes de sangsues. Lesné a utilisé les propriétés anticoagulantes du chlorure de sodium. Il semble que l'addition

[1] Lesné. Thèse de Paris, 1899.

[2] Joffroy et Servaux. *Arch. de méd. expérim.*, 1892.

[3] Baylac. Recherche sur la toxicité des urines dans diverses affections. *Bull. de la Soc. de méd. de Toulouse*, 1897.

[4] L. Bernard. Étude critique des méthodes de détermination de la toxicité des urines et du sang. *Revue de méd.*, février 1900.

de ces différentes substances apporte dans les expériences une cause d'erreur plus importante que l'injection de l'urine en nature, dont l'action coagulante est peu marquée au dire de Claude et Balthazard [1] et les effets nuisibles plus rares qu'on ne le supposait autrefois.

Reste une autre objection, capitale cette fois. La concentration moléculaire de l'urine est supérieure le plus souvent à celle du sérum sanguin. Cette hyperconcentration agit sur les globules, les déforme, les recroqueville, ajoute, en un mot, une toxicité d'ordre purement physique, une *osmotoxicité* ou plutôt un véritable traumatisme à la *toxicité chimique*. Il est vrai que, incontestable *in vitro*, l'action des solutions hyperconcentrées sur les globules sanguins peut manquer *in vivo*; il est vrai encore que certaines solutions, telles que l'*urée*, semblent agir d'une façon comparable, quelle que soit leur concentration, et que l'injection de liquides de concentration 7 ou 8 fois supérieure à la concentration du sang ne produit pas constamment la mort de l'animal dans un délai de 48 à 72 heures, même après la ligature des artères ou des uretères. Mais les faits sont là, démontrant qu'une solution concentrée d'une urine toxique est plus toxique qu'une solution *isotonique* de cette même urine, la quantité de poison restant identique *sous des volumes différents*.

Il faut donc, lorsqu'on injecte une urine, tenir compte de sa concentration moléculaire et la rapporter à celle du sang où on l'injecte. Cela semble assez simple mais se trouve à peu près irréalisable en pratique.

En effet, la mesure de la concentration moléculaire tirée de l'abaissement du point de congélation donne pour le sérum de lapin 0,56 suivant les uns, 0,59 suivant les autres. Il faudra donc prendre d'abord le point *cryoscopique* du sérum des lapins en expérience. Puis, ce point une fois trouvé, y ramener l'urine à injecter. Or, ce n'est qu'en tâtonnant que l'on peut obtenir une solution *isotonique*, ou si l'on veut de point de congélation identique. Rien n'autorise à dire, en s'appuyant sur les calculs, qu'une urine de concentration, 1,50 par exemple, diluée au tiers ou à moitié, sera de concentration 1 ou 0,75. En effet, les molécules se dédoublent en *ions* qui se comportent dans les dilutions comme des molécules complètes (Arrhénius). En un mot, le degré de concentration d'un liquide donné n'est pas exactement proportionnnel au degré de la dilution [2].

Enfin, on sait que, pour une solution donnée, la toxicité n'est pas non plus exactement proportionnelle à la dilution. Une urine, par exemple, qui donne 1 toxie par 50 centimètres cubes, diluée à moitié, ne contiendra plus, pour les 100 centimètres cubes correspondants, 1 toxie, mais bien 0,80, 0,85 *toxie*.

On voit ce qu'il faudrait de calculs, de tables pour corriger ce que la mesure de la toxicité peut avoir d'approximatif ou d'inexact.

Tous ces différents points ont été mis en lumière par Claude et Balthazard, Lesné et Bousquet [3], L. Bernard ; ils suffisent à montrer la presque impossibilité d'appliquer en médecine des formules rigoureuses et à ramener à des équations mathématiques des données physiologiques fort intéressantes, il est vrai, mais sujettes encore à trop de variations.

[1] Claude et Balthazard. *Revue de méd.*, 1900. — *Journal de physiol. et de path. génér.*, mai 1899, janvier 1900. — Voir également : Vaquez et Bousquet. La pression osmotique chez les êtres vivants. *Presse méd.*, 1899. — R. Quinton. Toxicité urinaire et isotonie. *Soc. biol.*, juin 1900.

[2] Bousquet. Thèse de Paris, 1899.

[3] Lesné et Bousquet. Toxicité et isotonie. *Presse méd.*, mai 1900.

B. — *CRYOSCOPIE*

On peut dire que ces procédés, d'âge différent, *dosages chimiques*, *mesure de toxicité*, ont été résumés dans ces dernières années en une méthode nouvelle : la *cryoscopie*, c'est-à-dire la recherche du point de congélation de l'urine au moyen d'appareils à réfrigération (glace, chlorure de méthyle, sulfure de carbone, éther).

La cryoscopie repose sur la loi ou plutôt sur les lois énoncées par Raoult :

1° Des dissolutions équimoléculaires faites avec le *même solvant* ont le même point de congélation ;

2° Pour les dissolutions d'*un même corps* et de concentrations différentes l'*abaissement* Δ est proportionnel *au nombre de molécules* contenues dans la solution.

Certains corps font exception à cette loi (sels, acides forts, bases) par suite du dédoublement des molécules en *ions* élémentaires dans des solutions de plus en plus étendues.

Faisons remarquer de suite combien l'énoncé de ces lois est différent de l'interprétation et de l'application qui en ont été faites : des dissolutions d'un *même corps* dans un même *solvant*, etc. La précision des termes ne semble pas autoriser d'appliquer la méthode à des *solutions complexes*. On désigne sous le nom de Δ le point de congélation de la solution, Δ représente en 1/100e de degré l'abaissement du thermomètre.

En effet, comme cet abaissement, est dans tous les cas, proportionnel au nombre des molécules dissoutes dans l'unité de volume du solvant, on peut, *dans le cas d'une urine*, admettre avec Claude et Balthazard que Δ (en centièmes de degré) représente le nombre de molécules dissoutes dans un centimètre cube d'urine. Dire *d'après cette convention* qu'une urine se congèle à — 0°80, c'est dire qu'elle contient 80 molécules par centimètre cube.

Ce nombre de molécules, multiplié par la quantité totale d'urine émise en 24 heures V, représente le nombre de molécules total éliminées. Divisé par le poids du corps exprimé en kilogrammes, il indique ce qu'élimine en 24 heures 1 kilogramme de l'individu : soit $\frac{\Delta \times V}{P}$, formule qui représente selon Claude et Balthazard la *diurèse moléculaire totale*.

Il est surtout intéressant, écrivent ces auteurs, d'apprécier ce qui, dans l'élimination rénale, caractérise l'activité de la nutrition, car ce sont ses produits dont l'excrétion au dehors est le plus nécessaire et dont la rétention dans l'organisme détermine les accidents d'auto-intoxication. On peut admettre que dans les urines le *chlorure de sodium* est le seul corps en dissolution qui, absorbé dans les aliments, est rejeté ensuite sans avoir été l'objet d'une élaboration spéciale de l'économie. Une certaine quantité d'autres substances salines ou protéiques traversent aussi, sans doute, l'organisme sans avoir pris part à l'activité des échanges; mais, lorsqu'on calcule théoriquement dans quelles proportions elles interviendraient dans les résultats généraux, on voit qu'il est permis de n'en pas tenir compte.

Il n'en est pas de même du *chlorure de sodium*. Ce sel atteint des proportions considérables dans les urines ; son rôle dans la sécrétion rénale étant des plus

importants, il faut rechercher dans quelles proportions il contribue à l'abaissement du point de congélation de l'urine, on aura ensuite par différence le degré cryoscopique propre aux substances *achlorées* que, pour les raisons indiquées plus haut, nous considérerons comme caractérisant l'ensemble des substances élaborées.

Pour arriver à cette détermination il suffit de doser le chlorure de sodium de l'urine ; on obtient par le calcul le point de congélation propre à cette quantité p de NaCl pour 100 centimètres cubes en multipliant p par 0,61, point de congélation de la solution à 1 pour 100 de NaCl. Si une urine contient 6 grammes de NaCl par litre, $0,6 \times 0,61 = 0,56$ indique le point de congélation propre au NaCl dans cette urine et si Δ de l'urine examinée est 0,80 ; $0,80 - 0,56$ soit 0,44 représente le point de congélation des substances achlorées ou élaborées que nous figurons par δ. Cette valeur est proportionnelle au nombre de molécules élaborées, excrétées par centimètre cube et $\frac{\delta \times V}{P}$ exprime la *diurèse des molécules élaborées* par kilogramme d'animal. Le rapport entre les deux diurèses $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$, c'est-à-dire $\frac{\frac{\Delta V}{P}}{\frac{\delta V}{P}}$ ou $\frac{\Delta}{\delta}$, a une grosse importance si l'on admet la théorie de Koranyi [1] sur les échanges moléculaires. Pour cet auteur, le glomérule laisse filtrer une solution composée d'eau et de NaCl en proportions variables avec la perméabilité glomérulaire. Cette solution de chlorure de sodium s'échange au niveau des tubes avec les *molécules achlorées* de la circulation péritubulaire. Lorsque la circulation rénale et péritubulaire est ralentie, la solution chlorée stagne en quelque sorte dans l'intérieur des tubes et les molécules chlorées s'échangent en totalité avec les molécules extratubulaires. L'urine ne contient alors pas ou presque pas de NaCl.

Si, d'autre part, les tubes sont altérés, l'échange se fera mal. La solution chlorée, séparée des molécules péritubulaires par une barrière presque infranchissable, traversera les tubes presque sans modifications et l'urine ne contiendra que fort peu de matériaux achlorés.

Une faible valeur de $\frac{\Delta V}{P}$ accompagnée d'une faible valeur de $\frac{\Delta}{\delta}$ permet d'affirmer l'insuffisance cardiaque lorsque *le rein est sain*. La notion du parallélisme dans les variations de ces valeurs doit être toujours présente à l'esprit ; c'est grâce à elle qu'on pourra distinguer les troubles rénaux au cours des cardiopathies et l'impermabilité de la stase rénale par asthénie cardiovasculaire.

« L'insuffisance des épithéliums qui diminue ou supprime la sécrétion des produits de désassimilation de l'organisme est caractérisée par la valeur élevée de $\frac{\Delta}{\delta}$ par rapport à $\frac{\Delta V}{P}$. L'imperméabilité glomérulaire, de son côté, sera décelée par l'abaissement de $\frac{\Delta V}{P}$.

(1) KORANYI. *Physiologische und Klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck thierischer Flüssigkeiten. Zeitschrift für Klin. medicin*, 1897-1898. — CLAUDE et BALTHAZARD. *Presse méd.*, février 1900. — *Journal de phys. et de path. génér.*, octobre 1900 et la Cryoscopie des urines. *Actualités médicales*, 1901.

D'où le tableau suivant indiquant les variations des formules chez les cardiaques et les rénaux.

	Cardiaques.	Rénaux.
$\frac{\Delta V}{P}$	—	—
$\frac{\delta V}{P}$	+	—
$\frac{\Delta}{\delta}$	—	—

En termes plus simples, on peut dire :

L'élimination totale est légèrement inférieure à la normale chez les cardiaques asystoliques parce que le chiffre des chlorures est abaissé.

L'élimination totale est inférieure chez les rénaux parce que le chiffre de chlorures restant proportionnellement élevé, le taux des molécules non chlorées est considérablement diminué.

L'élimination totale est très inférieure chez les cardio-rénaux parce que d'une part, le taux des chlorures est diminué comme chez les cardiaques, et, d'autre part, le taux des molécules achlorées diminué comme chez les rénaux — telle est la méthode.

Avant de la juger, il est nécessaire de mettre en garde contre quelques causes d'erreur tirées des manipulations mêmes : les résultats obtenus par la cryoscopie variant avec l'appareil employé, *glace*, *chlorure de méthyle*, *éther*, les différentes statistiques données par les auteurs ne sont pas comparables. Les résultats varient avec le pouvoir réfrigérant du mélange employé, avec la rapidité plus ou moins grande de la réfrigération, et, pour un appareil donné, on obtient des chiffres variables suivant que le thermomètre s'abaisse d'un même nombre de degrés en quelques secondes ou en quelques minutes.

Ces causes d'erreur sont de moindre importance, il est vrai, et relativement faciles à éviter. Il en est d'autres auxquelles on ne peut échapper, quelques précautions qu'on emploie.

Elles sont tirées de la précipitation de certains sels, tels que les urates, à la température de 0 degré et des modifications que fait subir la fermentation à la concentration moléculaire des urines.

Il est fréquent de mettre à congeler une urine parfaitement limpide et de la retirer de l'appareil *absolument trouble* et pourvue d'un précipité abondant. Or toute substance non dissoute n'a aucune influence sur le point de congélation. Il faudrait pour avoir un chiffre exact peser ce précipité, et par des calculs assez compliqués ajouter le point cryoscopique de ce précipité dissous au point cryoscopique total de l'urine ou faire les corrections indiquées déjà par Bousquet. La mesure de la densité permet de faire des corrections pour les différentes températures ; la cryoscopie ne le permet pas.

D'autre part, la *fermentation habituelle* aux urines des 24 heures modifie sans contredit la concentration moléculaire de ces urines et l'augmente. Cette modification, peu importante pour les urines non albumineuses, l'est pour les urines chargées d'albumine. Il en est de l'urine comme de tous les liquides albumineux : ils congèlent à 0,52 quand ils sont stériles, après trois ou quatre jours de fermentation, le dédoublement des molécules d'albumine donne 0,70 et même 0,76 (Achard et Loeper).

Nous allons essayer de montrer maintenant qu'il est impossible d'appliquer la loi de Raoult à un liquide aussi complexe que l'urine, qu'il est au moins prématuré de prendre pour base de la *physiologie rénale* la formule de Koranyi, qu'enfin les calculs de Claude et Balthazard sont approximatifs dans bien des circonstances.

Nous avons dit plus haut en quoi consiste la loi de Raoult. Exacte pour les solutions d'un *seul sel* ou d'une *seule substance*, dans un *solvant* déterminé, *variable* pour *chacune d'elles*, elle est inapplicable aux solutions complexes multiples à la fois *organiques* et *inorganiques*.

La méthode cryoscopique appliquée aux liquides de l'organisme pèche donc par la base, et cela aussi bien pour le sang que pour l'urine et pour les liquides séreux d'autre provenance.

L'exactitude de la formule de Koranyi dont nous avons indiqué déjà les termes n'est rien moins que démontrée, surtout en ce qui concerne les échanges molécule à molécule des substances chlorées et achlorées sur tout le trajet des tubes rénaux. Elle n'est qu'une hypothèse et n'est basée à l'heure actuelle sur aucun fait certain. En admettant même qu'à l'état normal les chlorures filtrent seuls au niveau du glomérule et les autres substances au niveau des tubes, rien n'indique que, à l'état pathologique, les différentes régions du rein gardent leur autonomie fonctionnelle et que, plus particulièrement, les zones sclérosées et les glomérules fibreux se comportent comme les tubes et les glomérules normaux.

Si l'on examine maintenant ce que la méthode de Claude et Balthazard donne en clinique, on voit, il est vrai, que les résultats obtenus dans les *scléroses rénales* et les *asystolies pures* concordent assez bien avec les lois énoncées précédemment. Il n'en est plus de même dans les lésions aiguës du rein où « l'on ne peut attendre de la cryoscopie des indications aussi précises que dans les autres néphrites, les altérations rénales n'étant souvent qu'un des éléments de la maladie générale », où, d'après les courbes données par les auteurs, « *le tracé est souvent très analogue à celui de l'insuffisance cardiaque*, de sorte que les notions *cliniques seules en permettent l'interprétation* ».

La néphrite aiguë elle-même, dite *a frigore*, donne un type fort peu différent du *type cardiaque* si ce n'est pas un chiffre un peu trop élevé de $\frac{\Delta}{\delta}$, c'est-à-dire une proportion relativement faible de molécules non chlorées.

La méthode ne semble pas utilisable davantage dans les néphrites subaiguës, où nous trouvons des formules intermédiaires, et où les tracés sont très variables suivant que la lésion rénale se rapproche du gros rein blanc ou de la néphrite subaiguë avec tendance à la sclérose. Enfin dans le « cardio-rénal » nous avons un type hybride qui n'a véritablement pas, quoi qu'en disent Claude et Balthazard, de formule bien caractéristique.

Il semble donc que dans les affections du cœur et des reins la méthode cryoscopique vienne seulement confirmer le diagnostic clinique des faits non douteux; qu'elle reste hésitante dans les cas d'une interprétation délicate où la clinique, elle aussi, hésite, et que souvent, de l'avis même des auteurs, la clinique doit lui venir en aide pour préciser l'origine cardiaque ou rénale d'une élimination totale insuffisante. Il est difficile de voir en effet, d'après ces calculs, comment l'on pourra, pour une valeur *minime de NaCl*, établir quelle congestion, glomérulite, sclérose, peut amener cette imperméabilité glomérulaire, et pour

une valeur minime de δ, c'est-à-dire des molécules non chlorées, quelle congestion, néphrite tubulaire, atrophie, ou sclérose peut s'opposer à la perméabilité des épithéliums.

A cette objection, Claude et Balthazard peuvent répondre qu'ils ne font pas un diagnostic de lésions anatomiques, mais un diagnostic de trouble fonctionnel. Nous allons essayer de montrer par quelques exemples que, là encore, leur méthode peut non seulement être en défaut, mais donner des résultats contradictoires.

Par exemple, dans le *cancer*, il y a peu d'urée, un taux relativement élevé de chlorures, un total d'élimination insuffisant; *on y rencontre assez fréquemment le schéma assigné par les auteurs aux affections rénales.*

Chez les *tuberculeux* très cachectiques il en est de même; chez ceux au contraire où la maladie revêt les allures d'une infection générale aiguë, les chlorures sont souvent insuffisants, le taux d'excrétion générale proportionnellement diminué, et le schéma répond au *type cardiaque.*

Chez les *polyuriques* (Souques et Balthazard) [1], les *diabétiques*, les individus atteints de *goitre exophtalmique*, l'examen seul des urines pourrait encore faire croire à une lésion rénale.

Dans les *pneumonies*, les malades éliminent fort peu de chlorures et un chiffre très élevé de molécules non chlorées; doit-on dire *affection cardiaque*, ou dire que ces malades sont *fonctionnellement cardiaques*?

Chez les *typhiques* où le point cryoscopique de l'urine est assez bas pour un taux de chlorures un peu inférieur, doit-on dire *rénal* ou *fonctionnellement rénal*?

Enfin, au moment de la crise, des maladies infectieuses des affections cardiaques, quand la concentration de l'urine s'abaisse pour une quantité énorme de molécules chlorées, doit-on dire encore *rénal* ?

Pour les maladies infectieuses nous trouvons par exemple dans l'un des mémoires de Claude et Balthazard l'observation d'une diphtérie hypertoxique très rapidement terminée, avec paralysie du voile du palais, dans laqnelle on trouve un chiffre faible de $\frac{\Delta V}{P}$ et de $\frac{\delta V}{P}$ et une courbe très élevée de $\frac{\Delta}{\delta}$ correspondant au type cryoscopique d'insuffisance rénale. Ces modifications ne sont-elles pas plutôt dues à un arrêt des échanges par suite d'un empoisonnement général? — Dans une autre observation concernant une lésion mitrale avec asystolie, la même formule se retrouve, n'est-elle pas expliquée simplement par la gravité des troubles circulatoires; est-il permis de supposer qu'il y avait néphrite concomitante?

Il est vrai que Claude et Balthazard [2], dans un article récent du *Journal de physiologie*, ont reproduit les courbes des examens d'urine dans les maladies infectieuses et ont essayé d'en atténuer la valeur contradictoire. Ils font remarquer le peu de durée du phénomène observé alors que les signes donnés par la cryoscopie dans les affections organiques sont durables. On peut leur répondre que le cardiaque traité par la digitale se comportera comme un pneumonique à la période critique lorsque apparaîtra la polyurie et que, par conséquent, la similitude est complète.

On pourrait aussi, d'après eux, dépister dans une diphtérie une *myocardite*

(1) SOUQUES et BALTHAZARD. *Cryoscopie des urines dans la polyurie nerveuse.* Congrès de 1900.
(2) CLAUDE et BALTHAZARD. Cryoscopie des urines dans les maladies infectieuses. *Journal de physiol. et de pathol. génér.*, novembre 1900; Congrès de Paris, 1900.

avec asystolie, dans une fièvre typhoïde une *néphrite*. On souscrit volontiers à cette affirmation dans certains cas, mais dans les faits habituels, où, pour modifier la courbe cryoscopique, s'unissent la maladie infectieuse et la lésion cardiaque, où la rétention par l'organisme se complique de la rétention par le rein et de troubles circulatoires généraux, on se demande comment on peut arriver à faire la part de ce qui revient aux reins ou au cœur d'une part, à l'organisme de l'autre.

Il est encore un facteur dont il faut tenir compte dans l'examen cryoscopique des urines, c'est l'influence du régime. Claude et Balthazard ont, en effet, remarqué que, si la quantité de *chlorure de sodium* ingéré est beaucoup plus élevée qu'à l'état normal, les urines émises donnent, à l'examen cryoscopique, le type de l'insuffisance rénale, la courbe de $\frac{\Delta}{\delta}$ étant située au-dessus de celle de $\frac{\Delta V}{P}$ comme dans les néphrites arrivées à la période ultime. Si l'influence du régime, quoique passagère bien entendu, se fait aussi rapidement sentir, on voit combien il est indispensable de se renseigner sur l'alimentation des malades, de même que sur les médications auxquelles ils ont été soumis les jours précédents, puisque les *diurétiques* donnent aussi une élévation momentanée du rapport $\frac{\Delta}{\delta}$.

Laissant de côté maintenant les défectuosités de la méthode et les difficultés d'interprétation auxquelles elle donne lieu, nous remarquerons que, en présence de néphrites confirmées pour lesquelles le diagnostic ne faisait aucun doute, Claude et Balthazard sont arrivés à établir que l'on constate, en général, *des périodes de perméabilité normale succédant à des phases d'insuffisance* plus ou moins longues. Quelquefois l'imperméabilité a paru continue, mais rarement, et ce n'est guère que dans certaines *néphrites aiguës*, *graves*, *rapidement mortelles* ou à la *période terminale des néphrites subaiguës ou chroniques* chez les individus qui meurent du fait de leurs lésions, qu'on trouve réalisée cette insuffisance complète et continue.

En somme, par leur méthode, Claude et Balthazard arrivent à fixer les *périodes d'insuffisance rénale ou de déchéance fonctionnelle*, sans y chercher le moindre rapport avec l'étiologie et la forme anatomique des lésions rénales. Dans l'intervalle des crises, la cryoscopie est sans objet, puisqu'un rein malade peut, par périodes, fonctionner régulièrement. C'est absolument notre manière de voir.

Toutes les méthodes d'exploration exposées dans ce chapitre sont, en effet, dans leurs résultats, sinon dans leurs procédés, absolument comparables aux analyses chimiques pratiquées autrefois pour déterminer la proportion exacte des substances éliminées. Toutes visent exclusivement l'insuffisance rénale dans ses variations, toutes tendent à fixer la valeur fonctionnelle du rein, que la glande ait été altérée par des processus de destruction rapides, prolongés ou chroniques. Il n'y a donc, suivant nous, aucun enseignement à tirer de ces méthodes d'exploration pour la classification des néphrites [1].

Il est seulement regrettable, au point de vue de la physiologie pathologique, que la cryoscopie, si nettement confirmative des résultats obtenus par les autres

[1] Voir également : VAQUEZ. Remarques sur les méthodes propres à apprécier l'état des fonctions rénales. *Soc. méd. des hôp.*, février 1900.

méthodes dans les faits de néphrite avérée, ne puisse nous venir en aide dans les cas douteux et donne lieu, dans bien des circonstances, à des interprétations délicates pour la solution desquelles il semble aujourd'hui que l'observation clinique soit encore mieux armée.

C. — *EXAMEN COMPARATIF DU SANG ET DE L'URINE*

Toutes les méthodes qui envisagent uniquement ce que le rein élimine, sans faire entrer en ligne de compte ce que le sang lui apporte à éliminer, et ce qu'il doit éliminer, sont insuffisantes. Aussi a-t-on cherché dans des examens comparatifs du sang et de l'urine un élément plus sûr de diagnostic.

Les anciens auteurs eux-mêmes ont recherché la *densité du sérum* dans différents états pathologiques et tenté de doser les matériaux contenus dans le sang. Cette méthode purement chimique n'est pas exempte de difficultés et l'exactitude est presque impossible à obtenir sauf pour certains matériaux tels que les chlorures et la potasse.

D'ailleurs il est malaisé d'établir un rapport exact entre les matériaux du sang et les matériaux de l'urine, car, à part ceux que l'on retrouve tels quels dans l'un et l'autre liquide, il en est qui existent dans l'un et n'existent pas dans l'autre. Certaines substances dédoublées ou combinées par l'activité propre de la cellule rénale ne se retrouvent pas dans le même état dans le sang et dans l'urine. Il est possible que dans l'urine telle substance fort complexe et très toxique soit dissociée en ses différents constituants dans le sang.

D'autre part, certains matériaux de constatation et de dosage faciles peuvent diminuer dans l'urine par le fait de la rétention rénale et ne point être augmentés dans le sang. Dans des cas d'urémie où la diminution de la potasse urinaire est notoire, A. Robin n'a pas trouvé d'augmentation de cette substance dans le sérum et les dosages de l'urée dans le sang des urémiques n'ont pas toujours donné des résultats sensiblement supérieurs à la normale.

Le sang, momentanément modifié, se débarrasse assez vite des produits en excès par d'autres voies que le rein, l'estomac, l'intestin, et la salive; il tend à garder une composition assez stable après des variations passagères. On en a un exemple frappant dans l'augmentation de certaines sécrétions chez des urémiques arrivés à une période avancée de la rétention rénale.

La recherche de la *toxicité du sérum* par la méthode de Bouchard paraît avoir donné dans quelques cas des résultats plus démonstratifs. Malheureusement les cas où l'*hypotoxicité* de l'urine s'accompagne d'*hypertoxicité* du sang se rencontrent rarement. Ce schéma, si séduisant *a priori*, ne correspond pas à la majorité des faits.

Dans sa thèse, L. Bernard [1] a repris cette question. Sur 6 malades nettement intoxiqués il a rencontré dans 5 cas les urines *hypotoxiques*, dans *un cas seulement le sérum hypertoxique*. Sur 8 malades ne présentant aucun signe d'intoxication il a rencontré 7 *sérums hypertoxiques*.

Il semble donc que l'on doive rechercher ailleurs que dans le sang l'accumulation des substances toxiques. Ce que nous avons dit des sécrétions urémiques (gastrorrhée, diarrhée, salivation) peut entrer en ligne de compte. Enfin dans ces

(1) L. Bernard. Thèse de Paris, 1900.

derniers temps, Castaigne [1] a signalé l'hypertoxicité du liquide céphalo-rachidien. Il faudrait peut-être y joindre l'étude de la toxicité des liquides d'œdème déjà entrevue, mais des recherches plus complètes sont nécessaires. Pour Baylac [2], les œdèmes seraient peu toxiques et, dans l'urémie, seul l'extrait du foie donnerait lieu à des phénomènes d'intoxication.

A cette objection on peut en ajouter d'autres qui s'adressent à la méthode même. En injectant le *sérum seul* à des animaux on n'est jamais sûr d'injecter la totalité des produits toxiques : certains pigments, certains ferments sont retenus par le caillot, pourquoi n'en serait-il pas de même de quelques poisons complexes ou mal connus (Achard)?

De plus, les injections de sérum dans les veines d'un animal produisent des coagulations. Ces coagulations sont un obstacle à l'exactitude des résultats. L'hyper ou l'hypotonie du sérum injecté par rapport à celui de l'animal en expérience a d'ailleurs, ici, moins d'importance que lorsqu'il s'agit d'urine.

On a, dans ces derniers temps, essayé de réunir ces méthodes en une seule : la *cryoscopie du sérum sanguin*. Normalement l'urine congèle vers 1°,55 et le sérum autour de 0,56; tout chiffre supérieur ou inférieur indique une *hyper* ou une *hypoconcentration*. Certains auteurs, Koranyi, Widal ont vu des hyperconcentrations de 0,72, 0,90 même 1,01. Ces chiffres doivent être infiniment rares. D'ailleurs, il est assez difficile en pratique, par le procédé habituel des ventouses, de recueillir un sérum suffisamment abondant, pur, non laqué, exempt de globules rouges qui se dissolvent par refroidissement et par agitation de la tige de platine au moment de l'expérience, augmentant d'autant le point cryoscopique.

Enfin la méthode est passible des mêmes objections que celles faites à la cryoscopie des urines.

Ajoutons une dernière remarque : on rencontre des *sérums hypoconcentrés* dans l'urémie confirmée, il faut bien admettre que le sang garde parfois sa concentration à peu près normale, quelle que soit le degré de la lésion du rein [3].

Aussi voit-on difficilement l'importance que l'on peut attacher au rapport du point cryoscopique de l'urine au point cryoscopique du sérum. Le rapport entre le point Δ de l'urine et le point Δ du sang ne doit pas être inférieur à 2. Il se rapproche de l'unité lorsque le point de concentration de l'urine diminuant se rapproche de celui du sérum, ou inversement.

Pour que ce rapport fût exact, il faudrait faire entrer en ligne de compte le volume des urines. Il est évident en effet qu'un individu éliminant 500 grammes d'une urine de concentration, 0,50, présente un coefficient de dépuration urinaire inférieur à celui de l'individu éliminant 2 litres d'une urine de même concentration.

Si l'on introduit dans le rapport le *volume des urines*, il faut également faire entrer dans l'autre terme le *volume du sang*. Or l'un des termes sera multiplié par un chiffre à peu près identique et l'autre par des chiffres très différents, exprimant le volume des urines.

L. Bernard [4], dans un récent travail, a proposé ce perfectionnement à la

[1] CASTAIGNE. Toxicité du liq. céphalo-rachidien dans l'urémie nerveuse. *Soc. de biol.*, novembre 1900.

[2] Voir BAYLAC. *Toxicité des œdèmes*. Cong. de Paris, 1900.

[3] Dans la thèse de BOUSQUET on trouve 2 cas d'urémie où le sang congelait à 0,51 — 0,48. Achard et Loeper en ont observé plusieurs exemples. *Soc. de biol.*, avril 1901.

[4] L. BERNARD. *Presse méd.*, 1900.

méthode sans indiquer d'ailleurs de résultats importants obtenus avec elle. D'après ce qui précède, on voit par quel côté elle n'apparaît pas très réalisable actuellement.

D. — *MESURE DE LA PERMÉABILITÉ ET DU COEFFICIENT DE SÉCRÉTION PAR L'ÉLIMINATION PROVOQUÉE*

Telles sont à peu près les méthodes proposées pour l'examen de l'urine et du sang dans les néphrites. Toutes sont insuffisantes, car elles n'envisagent que le sang et l'urine et ne tiennent aucunement compte des rétentions dans les tissus eux-mêmes. L'explication de l'*hypoconcentration* et de l'hypotoxicité du sang dans certaines néphrites avec imperméabilité rénale est sans doute dans cette rétention. Il y aurait lieu d'étudier à nouveau et avec les moyens d'exploration les plus délicats la toxicité et la concentration des *épanchements*, des *œdèmes*, ainsi que la *constitution* chimique des tissus à l'état normal et pathologique [1].

C'est pour répondre à cette objection, pour obvier à ces difficultés, qu'a été instituée la méthode de l'*élimination provoquée*. Elle comprend deux procédés bien distincts : l'introduction dans l'organisme d'une substance qui doit s'éliminer en nature par les reins : c'est la *recherche de la perméabilité*; l'introduction d'un produit susceptible de déterminer au niveau du rein le passage de matériaux anormaux en proportion directe de l'activité de l'épithélium : c'est la *recherche de la fonction sécrétoire du rein*, *de l'activité glandulaire*.

Pour la première méthode, les substances employées sont : l'*iodure de potassium*, le *bleu de méthylène*; pour la seconde, la *phloridizine*.

En 1820 Hahn notait déjà que l'odeur de violette produite par l'absorption de l'essence de térébenthine n'existait pas chez les goutteux. Rayer constatait l'absence de l'odeur caractéristique due à l'ingestion d'asperges chez les brightiques, opinion confirmée par de Beauvais (1858), et étendue par lui à plusieurs substances odorantes. Charcot et Cornil signalaient l'intolérance de l'opium produite par la rétention rénale chez les néphritiques. Duckworth expérimenta l'iode, les carbonates alcalins, les sels de potasse et vit que l'élimination s'en faisait mal dans les affections du rein. Chauvel fit la même remarque avec le sulfate de quinine, les bromures, Mlle Chopin avec l'acide salicylique. Lafay vit le retard, la prolongation, la diminution de l'élimination iodée.

Mais il n'y avait, dans toutes ces expériences, que des tentatives imparfaites, ou des constatations parfois fortuites.

Il faut arriver à ces dernières années pour trouver des études complètes de la perméabilité rénale pour un corps donné.

Le composé auquel s'adressèrent Achard et Castaigne [2] est de nature chimique assez complexe mais de constatation facile dans l'urine. Il a été l'objet de nombreux travaux tant en France qu'à l'étranger, aussi peut-on, bien qu'il n'ait encore que quatre ans d'existence, l'apprécier assez exactement [3].

(1) Achard et Loeper. *Soc. de biol.*, 1901.

(2) Achard et Castaigne. *Soc. des hôp.*, avril-juin-juillet 1897; juin 1898; février 1899. — Castaigne. *L'épreuve du bleu de méthylène.* Thèse de Paris, 1901.

(3) On trouvera la Bibliographie complète de la question dans Ch. Achard. *Diagnostic de l'insuffisance rénale.* Congrès de 1900. — Ch. Achard et J. Castaigne. L'examen clinique des fonctions rénales. *Les actualités médicales*, 1900.

Le bleu de méthylène peut être introduit dans l'organisme par deux voies différentes : digestive ou sous-cutanée. La voie sous-cutanée est de beaucoup la plus employée et la plus précise. Voici comment il convient de l'employer. On injecte sous la peau d'un malade, assez profondément, un centimètre cube d'une solution aqueuse stérilisée de bleu de méthylène, au 1/20, soit exactement 5 centigrammes. Au moment de l'injection, il faut avoir soin de faire uriner le malade afin de vider sa vessie, puis on recueille l'urine dans des verres séparés à des intervalles plus ou moins rapprochés, par exemple une demi-heure après l'injection, ensuite une, deux, trois heures après, enfin de six en six, de douze en douze, de vingt-quatre en vingt-quatre heures (Achard et Castaigne). Le bleu s'élimine dans les heures qui suivent l'injection sous deux aspects différents, le bleu en nature, dont la proportion varie, et un corps incolore découvert par Voisin et Hauser [1], corps qu'Erlich avait déjà rangé dans la classe des leucodérivés et que Achard et Castaigne ont appelé *chromogène*. Ce corps est en effet susceptible de reprendre une couleur bleue par oxydation sous l'influence de l'acide acétique à chaud.

Disons en passant qu'il existe un autre chromogène, celui-là fort peu stable, obtenu *in vitro*, sous l'influence des fermentations urinaires et qui remplace souvent le bleu dans les urines de plusieurs heures. La simple agitation du liquide avec l'air suffit à réaliser rapidement sa transformation. A l'origine de la méthode, Achard et Castaigne se contentaient de noter le moment d'apparition et de disparition du bleu dans l'urine et, dans leurs premiers mémoires, remarquèrent chez les individus atteints d'imperméabilité rénale un retard dans l'élimination du bleu, et une prolongation de plusieurs jours, un homme devant éliminer du bleu à l'état normal dès la première demi-heure et ne devant pas en éliminer au delà de 45 à 50 heures.

La découverte du chromogène introduisit quelques modifications à l'interprétation des résultats : des urines incolores contenaient souvent du chromogène. Aussi jugea-t-on utile de noter le moment d'apparition du chromogène, apparition précoce et précédant toujours celle du bleu. Chez les brightiques par exemple, on ne trouve souvent que du chromogène pendant les deux ou trois premières heures.

Achard et Castaigne remarquèrent aussi que les *cardiaques* éliminent normalement le bleu et que chez les asystoliques le taux est assez voisin de la normale.

Peu de temps après, Bard [2] différenciait les néphrites chroniques des néphrites aiguës. D'après cet auteur le bleu apparaît de façon plus précoce et en quelque sorte massive dans les lésions rénales aiguës où, suivant son expression, le filtre *rénal est percé*. Déjà, de ces premières communications, on pouvait conclure que l'élimination du bleu de méthylène peut être retardée dans les atrophies rénales, précoce dans les néphrites aiguës, accélérée dans sa durée ou ralentie et prolongée. La raison du retard ou de la précocité de l'élimination est assez facile à donner : dans les atrophies rénales le rein met plus de temps que normalement à laisser passer la substance introduite dans l'organisme ; dans les néphrites épithéliales aiguës, le parenchyme rénal se comporte, ainsi que l'a vu Bard, comme un filtre percé.

Certains auteurs, il est vrai (Rendu), se sont demandé si l'absorption du bleu,

(1) VOISIN et HAUSER. *Gaz. hebdom.*, mai 1897.
(2) BARD. *Gaz. hebdom.*, mai 1897. — PRUDHOMMEAU. Thèse de Paris, 1899.

au point même où l'injection avait été faite dans le tissu cellulaire, ne pouvait être ralentie dans certaines circonstances. Reichel avait déjà signalé la lenteur avec laquelle se fait l'absorption des liquides par les tissus dans les néphrites. On peut également penser que les troubles trophiques, les dermites avec lésions scléreuses profondes modifiant les échanges nutritifs doivent également ralentir la résorption du bleu. La présence d'œdèmes considérables doit entrer aussi en ligne de compte.

L'objection pourrait avoir une certaine valeur si l'on poussait l'injection dans des tissus considérablement distendus par l'œdème ou dans les cavités séreuses remplies de liquide. Mais, dans la pratique journalière, il faut éviter de pratiquer les injections expérimentales dans des tissus infiltrés, et il n'est pas habituel de se servir des cavités séreuses comme voie d'introduction du bleu dans la circulation générale.

Achard et Castaigne ne paraissent d'ailleurs pas tenir grand compte de ce facteur, ayant eu l'occasion d'injecter des membres œdématiés sans observer de retard dans l'apparition du bleu.

Lorsque le bleu est introduit par la voie digestive, sous forme de capsules, de cachets, de pilules de 0,05 centigrammes, on ne doit pas attendre de résultats aussi précis que par l'injection sous-cutanée. Il est nécessaire de tenir compte, dans une certaine mesure, de la dilution par les sucs digestifs, de l'absorption par les muqueuses plus ou moins saines, de la déperdition par les matières, enfin de l'action sans doute prédominante du foie que traverse le bleu avant d'atteindre la grande circulation (Charrin).

Il est vrai de dire que les différences ne sont pas très considérables entre les résultats obtenus par les voies digestive et sous-cutanée à l'état normal.

L'altération du tube digestif dans les entérites typhiques ou tuberculeuses peut influer sur l'absorption du bleu et son apparition dans l'urine.

Au point de vue spécial de l'exploration des fonctions du rein, l'injection paraît donc plus rigoureuse, et l'on doit y avoir recours quand elle ne sera pas contre-indiquée par un état trop précaire de la peau et des tissus.

La *prolongation* que l'on retrouve si souvent dans les néphrites chroniques est un fait d'interprétation plus délicate. Deux hypothèses ont été émises à ce sujet : celle d'Achard et Castaigne qui mettent cette prolongation sur le compte exclusif des altérations rénales. « Le champ de la dépuration urinaire étant rétréci, l'élimination ne peut se terminer aussi promptement qu'à l'état physiologique, en sorte que les parties restées saines dans le parenchyme rénal continuent à excréter la matière colorante au delà des délais normaux. »

L'autre hypothèse est celle d'Albarran et Bernard [1] qui font intervenir l'hypertrophie compensatrice du parenchyme resté sain. Cette théorie va à l'encontre des faits qui nous montrent la prolongation directement proportionnelle à l'imperméabilité, et non inversement comme le feraient croire ces auteurs. De plus elle fait entrer en ligne de compte une régénération de parenchyme rénal dont l'existence n'est rien moins que démontrée. Il est possible toutefois que dans les abcès du rein, les pyélites, les néoplasmes, la fixation du bleu sur les cellules pathologiques puisse expliquer certaines prolongations constatées.

[1] ALBARRAN et BERNARD. *Annales des mal. des organes génito-urinaires*, avril-mai 1899.

D'après Achard et Castaigne, la prolongation peut reproduire deux courbes d'élimination différentes :

1° Insuffisance d'élimination le 1er jour et prolongation;

2° Élimination suffisante le 1er jour et prolongation.

Le pronostic, cela se conçoit aisément, est différent dans les deux variétés de cas : le premier est un type d'imperméabilité franche, le deuxième de perméabilité suffisante quoique retardée et, bien que fractionnée, presque normale.

Une nouvelle notion a été introduite par Achard et Clerc [1] dans l'élimination du bleu de méthylène : le *taux* de l'élimination obtenu par le *dosage* de la matière colorante.

Le dosage, fort ingénieux et simple, doit porter à la fois sur le *bleu éliminé en nature* et sur le *chromogène* ramené par ébullition en milieu acide à l'état de bleu, *soit sur le bleu total.* Il se fait avec une solution titrée de bleu de méthylène, suivant les règles des méthodes colorimétriques habituelles. Il serait trop long à décrire ici.

On se rend compte par le dosage *de la quantité totale de bleu éliminé dans les premières 24 heures et les jours suivants.* Normalement, l'homme sain élimine de 26 à 28 milligrammes le 1er jour, de 4 à 6 le 2e et des traces seulement le 3e. Le bleu éliminé au total correspond environ aux 3/5 de la dose injectée [2].

Certains malades éliminent en bloc. Le 1er jour, 30 à 32 milligrammes, et des traces le second jour. D'autres éliminent deux jours de suite 15 à 16 milligrammes. D'autres enfin ne rendent que 7 à 8 milligrammes dans les premières vingt-quatre heures, 4 à 5 le 2e, autant le 3e et le 4e, et des traces jusqu'au 9e et 10e jour.

Le premier type se rencontre chez les *hyperperméables*, comme les néphritiques aigus, le deuxième chez les *cardiaques* très asystoliques et dans les *maladies infectieuses*, le troisième dans les *atrophies scléreuses du rein*.

Reste à examiner le rythme de l'élimination. Certains individus atteints d'ictère ou d'affections hépatiques semblent éliminer le bleu, de façon intermittente : élimination continue cyclique, élimination continue polycyclique, avec périodes de décharges, en quelque sorte ; enfin élimination intermittente et discontinue.

Chauffard, Cavasse, Castaigne [3], qui ont observé ce fait, ont fait intervenir pour l'expliquer, l'action inhibitrice du foie malade sur la fonction rénale. Il y aurait parallélisme entre les différentes substances excrétées et la quantité de bleu de méthylène éliminée. Il s'agirait de connaître, dans ces différents cas, non seulement le rythme de l'élimination, mais aussi la quantité de bleu éliminé au total. Si cette quantité est inférieure à la normale, il semble qu'il faille incriminer aussi l'action destructrice du foie sur le bleu de méthylène. S'il n'y avait qu'inhibition rénale, il y aurait intermittence et non diminution de la quantité éliminée.

(1) Achard et Clerc. *Soc. des hôp.*, février 1900.

(2) Le procédé du dosage est seul rigoureux, aussi serait-il nécessaire pour juger la valeur de la méthode de reprendre le dosage du bleu dans presque tous les états pathologiques où il a été déjà expérimenté, plus particulièrement chez les cardiaques asystoliques et les hépatiques.

(3) Chauffard et Castaigne. Perméabilité rénale et ictères infectieux. *Presse. méd.*, 8 juin 1898. — Chauffard et Cavasse. *Presse méd.*, 12 mai 1898. — Chauffard et Castaigne. *Bull. de Soc. des hôp.*, 22 avril 1898. — *Journal de pathol. génér.*, 1899, p. 476.

Tel est le procédé. Voyons maintenant quels résultats il a donnés dans les différentes et multiples lésions rénales où il a été appliqué.

Dans les *néphrites aiguës* il semble que l'élimination du bleu soit précoce, massive, dépassant souvent la normale.

Dans les *atrophies rénales*, au contraire, elle est retardée, diminuée, le taux est inférieur. On note la prolongation. Cette division des néphrites en deux catégories, suivant leur perméabilité au bleu, *n'est pas absolue* mais elle repose sur ce fait que l'imperméabilité semble proportionnelle au degré de sclérose et d'*atrophie* et non au degré d'altérations épithéliales du rein, comme on les observe dans les néphrites aiguës.

Le terme d'altérations épithéliales employé par les promoteurs de la méthode ne nous paraît pas d'ailleurs d'une exactitude absolue car les altérations des néphrites aiguës sont diffuses et c'est probablement à cause des nombreuses effractions glomérulaires qui s'y produisent que *l'on peut expliquer le passage exagéré du bleu en pareille circonstance.*

Dans les cas d'albuminurie intermittente cyclique et dans deux cas d'albuminurie orthostatique, Achard et Loeper ont noté une diminution légère de la perméabilité et la prolongation (1).

Dans la *dégénérescence amyloïde* la perméabilité au bleu est normale ou peu modifiée (2). Ce fait a une certaine importance puisque ni les qualités de l'urine ni la proportion de sérine et de globuline (Brault, Meillère et Loeper) ne sont caractéristiques ni pathognomoniques de cette affection.

Chez les cardiaques asystoliques le bleu s'élimine souvent en quantité inférieure à la normale. L'oligurie, le ralentissement de la circulation sont les causes de cette diminution du taux de l'élimination.

Aussi, pour émettre une appréciation dans ces cas complexes de lésions cardio-rénales, doit-on faire entrer en ligne de compte la quantité des urines.

Un brightique pur élimine une quantité de bleu qui n'est nullement proportionnelle au volume considérable de ses urines. L'élimination du bleu dans l'asystolie est proportionnelle au contraire à la quantité des urines rendues.

Dans les *maladies infectieuses*, le bleu est souvent éliminé en quantité insuffisante grâce à une lésion passagère du parenchyme rénal. Il est souvent, par suite de néphrite aiguë vraie, légèrement augmenté.

Dans certaines intoxications telles que l'éclampsie, Bar a toujours trouvé la perméabilité normale, ce qui lui fait dire que le rein est rarement en cause dans l'éclampsie (3).

La chirurgie urinaire, par les expériences de Bazy, Albarran et Bernard, Tuffier, Guyon (4), a bénéficié de l'épreuve du bleu de méthylène. Grâce à la cystoscopie et au cathétérisme urétéral, on a pu mettre en parallèle la perméabilité du rein sain et du rein malade, du rein tuberculeux dans lequel la perméabilité est diminuée, des néoplames du rein dans lesquels elle paraît peu modi-

(1) ACHARD et LOEPER. Albuminurie orthostatique. *Soc. des hôp.*, juin 1900. — GILLET. Albuminuries intermittentes. *Annales de polyclinique*, mars 1898.

(2) ACHARD et LOEPER. Le bleu dans la dégénérescence amyloïde du rein. *Soc. de biol.*, décembre 1900.

(3) BAR, MENU, MERCIER. *Soc. d'obstétrique*, mars 1898. — GUENARD. Thèse de Paris, 1898. — GOIN. Thèse de Paris, 1898. — VAN DEN VELDE. Thèse de Leyde, 1899. — P. BAR. *Soc. des hôp.*, mars 1900. — POTOCKI. *Bull. méd.*, février 1898.

(4) ALBARRAN et L. BERNARD. *Loc. cit.* — BAZY. *Revue de gynéc.*, avril 1898.

fiée, des poches de pyélonéphrose qui éliminent le bleu de façon régulière et d'autant plus faible que leur volume est plus considérable.

Dans les affections cutanées, le diabète, l'épilepsie, les résultats obtenus sont sans intérêt. Malheureusement dans la plupart de ces affections le dosage n'a pas été fait et l'on n'a que des appréciations approximatives et purement qualitatives alors que la quantité seule a de l'intérêt.

Nous parlerons peu de *l'iodure de potassium* étudié par Bard, Noé, etc. (1). Les résultats qu'il a donnés entre les mains de ces expérimentateurs ne diffèrent pas sensiblement de ceux obtenus par l'épreuve du bleu. La *fuchsine acide*, la *rosaniline* ne nous paraissent pas non plus se composer différemment et sont d'un maniement plus délicat.

L'*urobiline* injectée en nature à la dose de 0,10 centigrammes s'élimine en quantité fort différente, comme l'ont remarqué Achard et Morfaux (2) dans les néphrites et à l'état normal.

En un mot, tous les corps se comportent à peu près de même. Tels sont les procédés employés pour étudier la perméabilité rénale, c'est-à-dire le rein-filtre chargé d'éliminer une substance introduite dans la circulation sanguine et dont il doit la débarrasser. Nous avons vu comment il s'acquittait de cette tâche dans les différentes lésions rénales. Voyons maintenant quelles objections on peut faire au procédé général et au bleu en particulier.

Les unes sont tirées de la fonction rénale elle-même, les autres de la destruction du bleu dans l'organisme. Puisque l'on injecte 50 milligrammes de bleu et qu'il ne s'en élimine que 30 en moyenne, il faut que l'organisme détruise les 20 autres ou les élimine par d'autres voies. Il est donc possible d'admettre *a priori* des cas où le rapport entre le *coefficient de destruction* et *le coefficient d'élimination* pourra varier. C'est peut-être ce qui se produit dans les affections hépatiques où l'action destructrice a peut-être autant sa part dans la production des intermittences et des diminutions totales que l'inhibition hypothétique du rein.

C'est ce qui se produit également chez les cardiaques où l'élimination du bleu est proportionnelle à la rapidité de la circulation rénale et où le bleu total est fréquemment inférieur à la normale, d'où l'on peut penser que le bleu n'arrive pas en quantité suffisante dans le rein, ce qui reste étant détruit dans le sang ou dans les organes (système nerveux ou autres).

C'est encore ce qui se produit dans les maladies infectieuses où Achard et Loeper (3) ont constaté des rétentions du bleu plus ou moins prolongées.

Enfin, le fait est évident dans le cas de tumeurs malignes (leucémies) dont les éléments fixent du bleu en proportion plus ou moins considérable diminuant ainsi le bleu total éliminé (Löwit).

Peut-être *l'élimination du bleu n'est-elle donc pas uniquement fonction de l'intégrité des cellules rénales.*

Une autre objection a été faite par Lépine. Le rein *perméable au bleu peut ne pas être perméable aux autres substances normales ou artificielles.* Chaque

(1) BARD et BONNEL. *Arch. gén. de méd.*, 1898. — NOÉ. *Presse méd.*, juin 1897. — *Soc. de biol.*, février, 6 avril 1895.

(2) ACHARD et MORFAUX. L'urobilinurie et la perméabilité rénale. *Soc. de biol.*, janvier 1899, et MORFAUX. Thèse de Paris 1899.

(3) ACHARD et LOEPER. La rétention dans les tissus au cours de certains états morbides. *Soc. de biol.*, 1901.

substance et plus particulièrement chaque substance colorante a son coefficient d'élimination. L'objection paraît de peu de valeur, car d'une part l'iodure de potassium, le salicylate de soude, la rosaniline, la fuchsine acide se sont à peu près comportés comme le bleu entre les mains des différents expérimentateurs. De plus, il paraît prouvé que là où le bleu passe mal, les molécules organiques et inorganiques d'origine tubulaire sont également diminuées dans l'urine. La méthode de Claude et Balthazard et le bleu se comportent à peu près de même en présence des atrophies rénales confirmées : quand le taux $\frac{\delta V}{P}$ des élaborations non chlorées diminue, le bleu est également diminué. Mais c'est l'inverse qui se produit pour les néphrites aiguës.

Les résultats donnés par le bleu, malgré les réserves que nous venons de faire, sont exacts dans les néphrites chroniques en ce qui concerne la perméabilité rénale. C'est encore un diagnostic *de fonction*, non de lésion anatomique.

C'est tout au moins la conclusion à laquelle aboutissent la plupart des travaux parus sur la matière.

Mais, on le voit, la somme des objections que l'on peut adresser à la *méthode du bleu* n'est pas moindre que celle qui s'adresse à la cryoscopie.

Comment ne pas être frappé par cette anomalie d'une perméabilité exagérée au bleu chez des malades atteints de néphrites aiguës! Est-ce vraiment par l'épithélium seul que le bleu passe et non par les glomérules altérés? Comment expliquer d'une façon différente cette élimination excessive alors que des troubles graves sont imminents?

N'est-ce pas pour le même motif que la perméabilité n'est pour ainsi dire pas modifiée dans la dégénérescence amyloïde, les glomérules malgré leur transformation paraissant d'une perméabilité excessive pour l'albumine? N'est-ce pas aussi par des troubles circulatoires et non par des modifications de *la glande* que l'élimination est intermittente dans le rein cardiaque?

De sorte que, en mettant de côté toutes les causes de rétention et de destruction du bleu dans les organes au cours des maladies aiguës ou chroniques, pour n'envisager que la façon dont il se comporte au niveau du rein, il nous paraît que le passage de la substance colorante, même si elle franchit à l'état normal les épithéliums sécréteurs, est principalement subordonné aux troubles de la circulation rénale.

Le cas des atrophies rénales n'est pas une objection puisque la substance colorante avant d'arriver aux tubes contournés est obligée de passer par des glomérules et qu'un grand nombre d'entre eux sont obstrués. De ce fait la prolongation dans l'élimination s'explique sans difficulté.

En somme, les modifications de la perméabilité au bleu dans les néphrites chroniques et les atrophies rénales donnent des résultats qui concordent avec les autres méthodes d'examen et l'exploration clinique. C'est pour nous dans ces circonstances que la méthode reconnaît sa véritable application en rendant évidente par l'élimination prolongée du bleu, chez un malade dont le rein fonctionne assez bien d'ailleurs, une atrophie que les autres procédés d'investigation n'avaient pu découvrir.

Dans les périodes d'insuffisance rénale confirmée la recherche du bleu n'est pas indispensable. Lorsque d'autre part la perméabilité est légèrement exagérée ou diminuée, l'interprétation du phénomène soumis à tant de causes perturbatrices paraît à peu près irréalisable.

Certains auteurs ont essayé d'explorer non seulement la perméabilité rénale, mais la *sécrétion rénale*, *la fonction élective des cellules* pour mesurer en quelque sorte leur activité vitale, non plus en dosant les matériaux de l'urine et ceux du sang parallèlement, mais en injectant des substances dont l'action sur les cellules rénales devait donner un résultat variable suivant leur altération.

Bunge et Schmiedeberg en 1876 (1) remarquèrent que le rein par son énergie chimique propre faisait la synthèse en acide hippurique de l'acide benzoïque et du glycocolle. Achard et Chapelle eurent l'idée de vérifier si chez des néphritiques cette synthèse s'effectuait comme normalement. Ils injectaient un gramme de benzoate de soude sous la peau, ce qui devait donner dans l'urine 1 gr. 24 d'acide hippurique. Ils remarquèrent que l'acide hippurique était moins abondant dans le cas d'altération du rein. La méthode a été délaissée par les auteurs eux-mêmes, vu la difficulté des dosages.

La proportion de chromogène et de bleu en nature dans une urine dépend évidemment de la réduction du bleu dans l'organisme. Il est des cas où l'urine ne renferme que du bleu en nature, ces cas répondent le plus souvent à des néphrites aiguës, des rhumatismes aigus, des pneumonies, des asystolies; il en est d'autres où le chromogène est très abondant, le bleu rare, il s'agit là le plus souvent d'atrophies rénales chroniques. Peut-être y a-t-il dans la proportion de chromogène et du bleu l'indice également d'une modification du bleu par le rein altéré lui-même. Malheureusement les dosages sont encore insuffisants pour permettre une conclusion.

Aussi Achard et Delamare (2) s'adressèrent-ils à un glucoside, *la phloridzine* qui a la propriété de donner, par injection ou ingestion, *de la glycosurie*. Klemperer avait déjà remarqué chez 10 malades atteints de néphrites chroniques l'hypo ou l'anaglycosurie dans 7 cas. Il est vrai que Magnus Lévy avait obtenu même dans les affections rénales de fortes glycosuries par injection de cette substance. Mais cet auteur avait employé des doses trop fortes. Il est préférable de ne s'adresser qu'à des doses faibles de manière à provoquer la glycosurie minima normale.

Achard et Delamare injectèrent sous la peau 5 milligrammes de phloridzine. Chez les individus normaux la glycosurie variait de 1 gr. 40 à 1 gr. 75 et durait 3 à 4 heures. Dans les néphrites chroniques elle fut moindre, moindre également dans les néphrites aiguës.

Dans la dégénérescence amyloïde des reins Achard et Loeper obtinrent une hypo et une anaglycosurie (3). Il semble que la glycosurie phloridzique varie chez un même sujet avec l'état fonctionnel momentané du parenchyme rénal. Elle subit les oscillations de la fonction. Souvent elle diminue quand l'albuminurie et l'insuffisance rénale augmentent; des résultats inverses s'observent à quelques jours de distance. Elle varie en conséquence chez les asystoliques avec rein cardiaque, diminuant pendant la crise asystolique, reparaissant au moment de l'apparition de la polyurie.

Elle n'est pas toujours comparable au procédé du bleu de méthylène. Elle n'indique pas comme le bleu la perméabilité mais la manifestation de l'activité

(1) Bunge et Schmiedeberg. *Arch. für exp. Path. und Pharm.*, 1876.
(2) Ch. Achard et V. Delamare. *Soc. de biol.*, avril 1899; — *Soc, des hôp.*, 1899. — V. Delamare. Thèse de Paris, 1899.
(3) Achard et Loeper. *Loc. cit.*

de l'épithélium rénal. Tandis que le bleu se comporte différemment dans les fortes scléroses et les néphrites aiguës, *la glycosurie phloridzique donne parfois des résultats identiques* dans ces deux lésions anatomiques différentes mais peut-être fonctionnellement semblables.

Quelque intéressants que soient les résultats donnés par la glycosurie phloridzique on peut faire à la méthode une objection capitale : c'est que le mécanisme intime en est à peu près complètement inconnu. Certains ont incriminé une action bulbaire, d'autres pancréatique, d'autres hépatique. Zuntz (¹) a localisé le phénomène au niveau du rein en injectant la phloridzine dans l'artère rénale ; expérience à demi concluante car la phloridzine injectée dans l'artère rénale passe vite dans la circulation sanguine et peut rapidement agir sur les centres glycosuriques. De la sorte l'absence de la glycosurie phloridzique dans les néphrites n'aurait pas plus de valeur que l'absence de glycosurie dans certains diabètes avec imperméabilité rénale. D'épreuve très spéciale et très originale elle deviendrait une épreuve passible des mêmes objections, soumises aux mêmes erreurs ou difficultés d'interprétation (²).

Malgré tout, l'avenir est peut-être aux méthodes analogues à celle de la glycosurie phloridzique qui paraît traduire d'une façon assez fidèle le trouble physiologique résultant des altérations glandulaires. Mais là encore il est probable que l'épreuve ne sera démonstrative que dans les circonstances où la destruction du rein sera suffisamment accusée, puisque même dans les atrophies rénales, il existe des périodes de compensation expliquées par le fonctionnement des parties encore saines de la glande.

CHAPITRE VI

DE L'ŒDÈME, DE L'HYDROPISIE ET DE L'ANASARQUE

Il n'y a pas de relation qui soit mieux et plus anciennement établie que celle de certaines hydropisies avec les maladies des reins. Rayer en fait remonter la première mention aux livres hippocratiques d'après le passage suivant : « Les hydropisies survenant aux maladies aiguës sont toutes mauvaises, car elles ne délivrent point de la fièvre ; elles font accroître les douleurs et conduisent à la mort. Certaines proviennent des flancs et des lombes ; d'autre du foie. Dans les premières, les pieds deviennent enflés, et il s'y joint des diarrhées obstinées qui ne diminuent point les douleurs des flancs ni des lombes, ni ne vident point l'abdomen. » Dans un autre passage, Hippocrate indique aussi l'influence de la diminution de la sécrétion urinaire comme cause d'hydropisie.

Galien accepte l'idée d'hydropisies en relation avec les maladies des reins et suppose qu'elles se produisent lorsque le sang devient *trop séreux et que les reins ne rejettent point au dehors cette sérosité*. Aétius, dans un chapitre qui mérite d'être rappelé, dit que les individus atteints *de l'endurcissement des reins*

(¹) Zuntz. Verhandlung der Physiolog. *Gesellschaft. zu Berlin*, 1894-1895.
(²) R. Lépine. La glycosurie phloridzique. *Arch. de méd. exp.*, sept. 1901.

deviennent à la longue manifestement hydropiques, comme cela arrive à ceux qui sont atteints d'induration d'autres viscères.

Les médecins de la renaissance ne se sont pas exprimés d'une manière aussi nette sur les hydropisies. On peut cependant relever dans le très long historique que Rayer fait de cette question l'opinion de Van Helmont, disant que c'est par les reins *que se forment et se guérissent les hydropisies* et les observations démonstratives de Bonet et de Morgagni.

Enfin, beaucoup plus près de nous il faut signaler une observation publiée par Andral [1] où la relation entre la lésion rénale et l'hydropisie était regardée comme plausible et surtout ces deux passages d'une clarté parfaite de Barbier d'Amiens : « *Dans l'oligotrophie des reins* [2], *la sécrétion urinaire est toujours notablement diminuée, il survient souvent un œdème général.* » Et ailleurs : « Le tissu des reins est susceptible d'éprouver un endurcissement morbide; alors la sécrétion de l'urine est toujours peu abondante. Les médicaments diurétiques ne l'augmentent pas et *une anasarque rebelle* se manifeste. Cette lésion des reins est une cause de cette dernière maladie que l'on méconnaît souvent. »

Par ces citations on peut voir que les rapports entre certaines lésions rénales et l'hydropisie avaient été parfaitement indiqués dès les premiers temps de la médecine et par intervalles jusqu'à la fin du XVIIIe siècle où furent entrevues les relations si étroites qui l'unissent aux urines albumineuses.

Les premières recherches de Cruickshank, Wells et Blackall datent en effet de cette époque. C'est plusieurs années après que Bright montrait dans son mémorable travail la subordination de l'albumine et de l'hydropisie aux altération des reins.

Symptômes. — Dans le cours des néphrites l'œdème se présente sous deux aspects bien différents suivant que la lésion rénale se développe rapidement, ou met au contraire plusieurs années à parcourir ses différentes étapes.

Dans les néphrites aiguës et les néphrites dont la durée n'excède pas plusieurs mois, l'hydropisie est la règle. Elle peut manquer sans doute, mais elle fait partie du tableau habituel de la maladie. Dans les maladies chroniques du rein il est fréquent de ne la voir survenir qu'au moment des dernières périodes et dans des conditions dont nous étudierons plus loin l'influence.

L'œdème des néphrites aiguës apparaît souvent avec une grande brusquerie et se transforme en anasarque. En l'espace de vingt-quatre ou quarante-huit heures celle-ci est constituée. Débutant par la face, elle surprend souvent les malades au réveil en produisant une occlusion incomplète des paupières et une infiltration toute spéciale des conjonctives qui donne aux yeux un éclat brillant caractéristique. De là l'œdème gagne les membres, les parties génitales, les parois de l'abdomen, et peut, dans certaines circonstances particulièrement graves, envahir les séreuses en déterminant des épanchements dans les plèvres, le péritoine, le péricarde.

Les muqueuses sont parfois atteintes, plus spécialement celles de l'arrière-gorge, du larynx, de l'estomac et de l'intestin; d'où, suivant Bartels, la production de vomissements et dans certains faits exceptionnels l'infiltration de la glotte produisant l'asphyxie (Trousseau).

Le mode de répartition de l'œdème peut varier : au lieu d'une anasarque

(1) ANDRAL. *Clin. méd.*, t. III, 1826, p. 567.
(2) BARBIER. *Précis de nosologie et de thérapeutique*, t. I, p. 410, 1827.

généralisée, on peut assister à l'apparition d'œdèmes partiels, sans importance et sans gravité puisqu'ils n'entraînent à leur suite aucune complication, mais, n'en conservant pas moins leur valeur diagnostique.

Le facies des malades atteints d'anasarque est caractéristique. L'aspect œdémateux et tremblotant de la peau, la pâleur blafarde du visage unis à l'infiltration des paupières et des conjonctives donnent à la figure une expression de souffrance toute particulière.

Au lieu de débuter par la face, l'œdème peut se montrer en premier lieu au scrotum, aux grandes lèvres, enfin aux malléoles, alors c'est à la suite d'une station prolongée qu'il apparaît. Il est moins sujet à diminuer sous l'influence du repos que l'œdème dû aux affections cardiaques, bien que cependant, dans une certaine mesure, il obéisse comme celui-ci aux lois de la pesanteur.

Ainsi, quand les malades se lèvent ils ont la face bouffie et les pieds libres, tout au moins pendant les premières heures de la matinée et de l'après-midi. Le soir, c'est l'inverse que l'on observe : les extrémités sont œdémateuses et les yeux sont débarrassés. De même, si le malade se couche de préférence sur un côté, on verra dans le flanc correspondant au niveau du grand trochanter, ou dans la partie symétrique de la face, des œdèmes partiels dont il n'existe pas trace dans les régions similaires du côté opposé.

Dans les néphrites aiguës, l'anasarque disparaît souvent aussi vite qu'elle est apparue ; cette disparition coïncide toujours avec un rétablissement du cours des urines ou une notable augmentation dans la quantité éliminée chaque jour.

Lorsque l'œdème complique les néphrites chroniques, on le voit rarement généralisé d'emblée. Presque toujours il est annoncé par une infiltration limitée à un segment de membre, au coude, au dos de la main, au prépuce, au scrotum ou aux grandes lèvres. De ces points on le voit se répandre peu à peu sur toutes les régions du corps.

Pendant l'évolution des atrophies rénales il peut faire défaut ou n'être représenté que par les infiltrations partielles que nous venons d'énumérer. Dans certaines formes de néphrites et en particulier les néphrites diffuses chroniques et le rein amyloïde, on voit assez souvent les cuisses et le ventre très distendus, comme indurés. Les membres supérieurs sont tellement infiltrés que les mouvements en deviennent difficiles ; l'œdème peut être assez prononcé, surtout aux membres inférieurs, pour amener des érosions de la peau.

A travers les fissures ainsi produites s'écoule une sérosité abondante qui peut momentanément débarrasser le malade et permettre un peu plus d'aisance aux mouvements. Ces lésions, en apparence insignifiantes, doivent être surveillées avec beaucoup de soin. Elles peuvent être le point de départ d'*érysipèles*, de *phlegmons*, d'*angioleucites gangreneuses*, etc. Une fois installée, cette forme d'anasarque a la plus grande tendance à persister, et l'on voit des malades qui restent des mois et des années constamment dans le même état, avec des alternatives de légère amélioration ou d'augmentation de leur hydropisie. Dans ces formes prolongées et tenaces il est fréquent de voir les épanchements des séreuses se reproduire et devenir permanents. Le péritoine est de toutes les cavités celle qui contient le plus de liquide. Si l'ascite vient à se résorber, la paroi abdominale apparaît flétrie, couverte de nombreuses vergetures, indice certain qu'elle a été soumise à une très forte distension.

Que l'anasarque survienne dans les néphrites aiguës ou chroniques, il est rare que par elle-même elle amène des complications et compromette l'existence. En dehors de l'*infiltration de la glotte* (Trousseau) et de l'*œdème aigu du poumon*, la terminaison peut toujours être attribuée aux progrès de la cachexie, à l'apparition d'accidents urémiques, ou à toute autre affection intercurrente.

D'après la marche différente des deux formes d'œdème on voit qu'il est possible de les opposer l'une à l'autre. Certains auteurs ont d'ailleurs prétendu que leur pathogénie était différente. Toujours est-il que si on se base sur l'observation d'un grand nombre de néphrites scarlatineuses, de néphrites *a frigore*, c'est-à-dire de néphrites toxi-infectieuses aiguës d'origine encore indéterminée, on voit que la marche de l'anasarque peut être des plus rapides ; quand elle est accompagnée d'élévation de température, elle mérite le nom d'*anasarque chaude* qui lui a été donné autrefois. Les anasarques des néphrites chroniques, avec leur indolence, leur peu de mobilité, correspondent au contraire aux *anasarques froides* des auteurs anciens.

Il n'est pas certain que ces deux formes d'hydropisie obéissent aux mêmes lois et reconnaissent les mêmes causes, mais d'autre part il n'est nullement démontré qu'elles ne soient pas toutes deux sous la dépendance médiate des lésions du rein et des perturbations qu'elles apportent dans la crase du sang et la résistance des vaisseaux.

Il existe enfin dans la *dernière période des néphrites chroniques* en particulier des atrophies rénales, un œdème peu développé, limité aux membres inférieurs et remontant peu à peu pour gagner le haut des cuisses ou l'abdomen. Il est rare qu'il prenne un très grand développement. Sujet à rétrocéder et à reparaître, il dépend surtout de l'état du cœur dont l'énergie diminue et peut indiquer le prélude d'une crise asystolique.

Pathogénie. — Pour expliquer l'apparition et la permanence des œdèmes et de l'anasarque plusieurs théories ont été proposées.

1° **Hydrémie par perte albumineuse.** — Tout d'abord on a incriminé l'*état hydrémique du sang*.

Les albuminuriques, a-t-on dit, perdent tous les jours par les urines une quantité notable d'albumine, le sérum du sang devient plus fluide et transsude plus facilement à travers les vaisseaux. Ce qu'il y a de certain, c'est que la densité du sérum est souvent diminuée. Si l'on admet avec Christison que le poids spécifique du sérum soit à l'état normal de 1029 à 1031, ce poids peut tomber à 1021 et même 1019. Bartels a obtenu les chiffres de 1018, 1016, 1015. Rayer a publié un grand nombre d'observations analogues. Bostock faisant des analyses pour Bright trouva comme poids spécifique du sérum le chiffre le plus bas qui ait indiqué, 1013.

Mais déjà le problème pathogénique se complique, l'*hydrémie peut être en effet relative ou absolue*. Si un albuminurique perd chaque jour une certaine quantité d'albumine et que ses urines soient éliminées en quantité normale, il pourra sans doute en résulter pour le sérum une diminution de son poids spécifique mais sans que la quantité du liquide circulant soit augmentée ; c'est là une *hydrémie relative*. Peut-on dans ces conditions accepter que d'aussi légères modifications du sang soient suffisantes pour expliquer l'apparition de l'œdème ? L'observation montre le contraire. En effet, si, dans beaucoup de cas, l'anasarque est un symptôme n'apparaissant que chez les malades atteints depuis

longtemps d'albuminurie, elle peut se manifester aussi d'une façon subite alors que les pertes en albumine ne sauraient entrer en ligne de compte. Il en est ainsi de l'anasarque scarlatineuse dans un grand nombre d'observations. On sait même que l'anasarque peut se montrer comme *symptôme initial* d'une néphrite, l'albuminurie n'ayant pas encore fait son apparition.

2° **Hydrémie par rétention d'eau.** — *L'hydrémie relative* par perte albumineuse paraissant insuffisante pour expliquer la production de l'œdème, on s'est demandé si l'état hydrémique vrai du sang *par rétention de l'eau* était la cause prochaine de sa production.

Placée sur ce terrain, la discussion présente plus d'intérêt, et, quoi qu'on en ait dit, il semble difficile de rejeter une théorie à laquelle des faits nombreux paraissent donner toute vraisemblance.

Bartels et Rehder ont fait de nombreuses recherches dans le but de vérifier cette proposition. Ils établissent d'abord que chez les *personnes saines on retrouve dans les urines* de 70 à 88 pour 100 du liquide ingéré, mais en général la quantité moyenne est de 76,4 pour 100.

Or, chez un cardiaque en pleine asystolie, Bartels trouva des quantités variant de 29,7 à 47,2 pour 100 et chez un albuminurique atteint d'anasarque, le volume des urines par rapport aux boissons ingérées oscilla de 18,6 à 33,5 pour 100.

L'observation suivante indique, d'après Bartels, que chez les individus atteints de maladie des reins l'hydropisie dépend de la quantité d'eau non éliminée. Il cite l'exemple d'un malade, qui, pendant le cours d'une néphrite avec anasarque, fut traité par les bains chauds. Sous l'influence de ce traitement l'œdème diminua, et, pendant les cinq premiers jours la quantité des urines dépassa la quantité d'eau ingérée dans le rapport suivant : eau ingérée, 100 ; — urines rendues, 100,46. Mais l'hydropisie augmenta de nouveau, et pendant les jours correspondant à cette modification le rapport tomba comme 150 : 39,2 ; puis l'anasarque subit une nouvelle diminution, le rapport devint 100 : 98,3. Pendant quatre jours recrudescence de l'œdème, le rapport devint 100 : 48,8. Quelques jours après, aggravation sensible, le rapport tomba comme 100 : 29, et ainsi de suite.

De ces quelques faits, et de plusieurs autres, Bartels conclut que dans les maladies des reins, *l'hydropisie est due à ce que l'élimination de l'eau se fait d'une manière anormale*, ou pour mieux dire que les reins accomplissent très insuffisamment cette partie de leur fonction, de sorte qu'il y a une discordance entre l'apport des liquides et leur évacuation par l'urine.

Pour que l'œdème apparaisse et que l'anasarque augmente, il n'est pas nécessaire, dit-il, que les urines contiennent de l'albumine en grande quantité ; elles peuvent même n'en pas contenir, mais il faut que la sécrétion urinaire soit compromise par un obstacle siégeant, soit en pleine substance rénale, soit sur le trajet des canaux excréteurs.

Pour nier cette influence de la diminution des urines sur la production de l'hydropisie, il faudrait apporter des observations démonstratives où dans la période d'état d'une néphrite chronique, alors que la polyurie est assurée par la contraction énergique d'un cœur hyperthophié, il existerait en même temps des œdèmes partiels ou une anasarque généralisée [1].

[1] Litten, d'après Lépine, aurait exceptionnellement constaté l'hydropisie malgré une diurèse abondante.

Il faudrait de plus démontrer que l'hydropisie ne coïncide pas avec une diminution notable des urines et que le balancement démontré par Bartels est dû à une toute autre cause. Or, nous voyons ces mêmes oscillations se produire dans l'œdème des maladies du cœur. Si la tension artérielle est suffisante, l'hydropisie fait défaut; aussitôt que la contraction du cœur s'amollit les urines deviennent rares, l'albumine apparaît, indiquant la stase glomérulaire, puis la sérosité infiltre le tissu cellulaire ou transsude à travers les séreuses. Chaque fois que le cœur faiblit, l'anasarque ne se montre pas infailliblement, mais tout est préparé pour son apparition, et la sérosité s'épanchera tout d'abord dans le point le plus vulnérable. C'est pour ce motif que l'*ascite prime quelquefois* l'œdème malléolaire. A une période plus avancée, malgré le relèvement de la contraction cardiaque, les œdèmes locaux persistent, c'est que les parties trop longtemps infiltrées sont en voie de dystrophie et ne retrouvent plus leur élasticité.

En tout cas, quelle que soit l'intensité de la pression dans le système aortique, si le cœur fonctionne bien et si le rein ne présente pas de lésions, l'urine filtrée en abondance rétablit promptement l'équilibre et l'œdème n'apparaît pas; des expériences déjà anciennes de Stokvis le démontrent. Les recherches plus récentes de Cohnheim et Lichtheim prouvent que, si on soumet des chiens à des saignées répétées, en remplaçant après chacune de ces opérations la quantité de sang retiré par une quantité égale d'une solution de chlorure de sodium à 0,6 pour 100, l'anasarque fait défaut. C'est qu'en effet, dans ces conditions le cœur et le rein fonctionnent normalement. En augmentant énormément la masse du liquide en circulation, et notamment en injectant à des chiens une grande quantité de solution de chlorure de sodium à 0,6 pour 100, de façon que la quantité injectée représente cinq et même six fois la masse de leur sang, les mêmes auteurs n'ont pas davantage observé d'œdème ressemblant à l'œdème des brightiques (¹).

La circulation sanguine chez ces animaux était ordinairement accélérée; il en était de même du cours de la lymphe dans le canal thoracique, mais il n'y avait nulle part d'œdème sous-cutané. La seule hydropisie constatable était un œdème des muqueuses et des glandes. Pour tuer les chiens, il fallait leur injecter beaucoup plus de liquide, jusqu'à 60 ou 70 pour 100 de leur propre poids. Le développement d'un œdème pulmonaire était le plus souvent la cause de la mort; les animaux présentaient une dyspnée intense, le sang perdait sa couleur rutilante, le pouls, ralenti, quelquefois intermittent, s'arrêtait par intervalles dans la période ultime.

On est en droit de se demander si, en répétant les expériences de Cohnheim et de Lichtheim, après avoir déterminé préalablement une néphrite aiguë ou une obstruction de l'uretère, on ne produirait pas beaucoup plus facilement l'œdème. Cela est probable; en tout cas, l'observation et la clinique établissent que la *simple compression* ou la *ligature isolée de l'uretère* sont rarement suivies de l'apparition d'une anasarque. Les observations contraires de J. Frank, Boyer, Bourgeois (d'Étampes), Ronvaux (de Namur), Trousseau, Davreux (de Liège) (²), Merklen, sont encore peu nombreuses.

(¹) Lépine. Annotation au Traité de Bartels. Voir également : Carrion et Hallion. Contribution à l'étude de la production des œdèmes. *Soc. biol.* 1899.

(²) Davreux. *L'anasarque, suite de rétention d'urine.* Paris, 1884, cité par Lépine.

3° **Inhibition vaso-motrice.** — On sait aussi, depuis les recherches de Ranvier sur la production de l'œdème, l'importance qu'il faut attacher aux *perturbations du système nerveux.* La ligature de la veine fémorale est souvent incapable à elle seule de produire l'œdème. Il suffit de pratiquer la *section du sciatique*, et bientôt l'infiltration envahit une grande partie du membre. La véritable explication, d'après Cohnheim et Jankowski, serait la suivante : si on vient à lier les vaso-moteurs on augmente la pression artérielle, l'hypertension qui en résulte ajoute ses effets à ceux de la ligature de la veine et l'œdème se produit.

Des troubles analogues se manifestent dans les expériences de Cohnheim et de Lichtheim : des chiens *rasés* sont exposés à un soleil ardent, leur peau se congestionne, puis on leur injecte dans les veines la solution chlorurée à 0,6 pour 100, l'œdème sous-cutané ne fait jamais défaut. Il ne faudrait pas se hâter de conclure, d'après cette observation, que la paralysie vaso-motrice soit le seul facteur à invoquer dans la production de l'œdème comme dans l'expérience de Ranvier. L'insolation prolongée peut amener de véritables inflammations, dans le cas particulier une dermite avec distension vasculaire et transsudation analogues à celles que produit l'érysipèle.

La suppression de l'*influx médullaire*, d'après Gergens, suffit à produire l'œdème dans les membres paralysés, et l'on sait, d'après deux observations de Potain, que la *contusion d'un seul rein* peut être suivie de l'apparition d'un œdème unilatéral situé du côté de la contusion.

Nous avons plusieurs fois observé qu'à la suite des destructions étendues de la moelle il peut survenir du côté des membres inférieurs un œdème d'autant plus marqué que la lésion médullaire a été soudaine et intense. Les *myélites transverses*, dans leurs formes les plus rapides, déterminent fréquemment un œdème considérable qui apparaît quelque temps après la perte du mouvement et de la sensibilité, mais persiste jusqu'à la mort sans même rétrocéder au moment où se produisent les escarres.

Dans la pathogénie de l'œdème brightique cette influence du système nerveux paraît indéniable. Nous le voyons sans doute obéir dans une certaine mesure aux lois de la pesanteur, mais souvent il échappe à ces lois. Les localisations exclusives qu'il affecte pendant de longues périodes avec certaines régions indiquent non seulement une disposition locale particulière, mais aussi une action probable du système nerveux. On peut admettre que, sous l'action combinée de la déclivité et d'une compression exercée pendant la nuit sur certaines parties, l'inhibition vaso-motrice qui en résulte favorise l'apparition de l'hydropisie.

On acceptera sans difficulté que l'*impression prolongée du froid* détermine les mêmes effets sur les parties découvertes et dans les régions comme les paupières et la conjonctive où le tissu cellulaire est prédisposé par sa laxité même aux infiltrations œdémateuses. La mobilité si fréquente des œdèmes brightiques comparée à la fixité relative des œdèmes cardiaques s'accommoderait de cette intervention du système nerveux. Ce seraient là des *œdèmes par inhibition vaso-motrice.*

Quoique nous ne puissions pas donner de conclusions fermes sur la pathogénie de l'anasarque dans les maladies du rein, il ne faut pas perdre de vue que

les deux conditions qui semblent présider à son développement sont, d'une part, la *suppression* ou la *rareté des urines* et, d'autre part, l'*asthénie vasculaire localisée*.

Jusqu'à plus ample démonstration, cette théorie ne paraît pas attaquable. Elle est acceptée dans sa première partie par Bartels à qui nous devons la proposition suivante : « L'hydropisie ne se produit sûrement que dans les cas où l'élimination de l'eau par l'urine est très diminuée. » Pour Grainger-Stewart (1) la non-élimination de l'eau prend dans la production de l'œdème le rôle prépondérant. C'est à cette manière de voir que nous nous arrêtons. En y joignant l'influence du système nerveux on peut expliquer ainsi les anasarques généralisées survenues en dehors de toute néphrite apparente par *action du froid* sur la peau, comme on l'observe dans la scarlatine, dans la diphtérie et même en dehors de toute néphrite dans le rhumatisme aigu ou les œdèmes dits rhumatismaux. C'est probablement à un mécanisme analogue qu'obéissent les œdèmes aboutissant à l'anasarque que nous avons assez souvent observés dans les diabètes graves. Ils ont comme caractéristique de *débuter brusquement*, de durer de quinze à vingt jours et de disparaître peu à peu sans qu'il soit possible de dire exactement sous quelle influence.

Lecorché et Talamon pensent aussi que l'*anasarque aiguë* reconnaît toujours pour cause un refroidissement ; c'est d'après eux un œdème par irritation locale, précédant l'asthénie des vaso-moteurs périphériques. Il ne s'agit pas d'une hydropisie vraie mais d'une sorte de fluxion œdémateuse qui n'est en rapport ni avec l'albuminurie ni avec la lésion rénale.

Élimination faite des œdèmes partiels, dépendant d'une lésion locale antérieure expliquant la localisation sur la glotte, le prépuce, le scrotum, la conjonctive, la rétine, le cordon spermatique (Fenger cité par Snyers), les parois de la vésicule biliaire (Snyers), la véritable hydropisie brightique reconnaîtrait toujours, d'après Lecorché et Talamon, la même pathogénie ; ce serait une *hydropisie mécanique d'origine cardiaque*. La dilatation du cœur est tantôt primitive et précoce pour ainsi dire, tantôt secondaire à l'hypertrophie dans le cours des néphrites chroniques. C'est à notre avis refuser au rein l'influence qui lui revient dans la production de l'état hydrémique du sang consécutif à la non-élimination quotidienne de l'eau qui doit passer par le glomérule. L'explication proposée par Lecorché et Talamon est sans doute exacte mais ne s'applique qu'à certains cas particuliers où le cœur prend une action prépondérante.

L'énumération des théories précédentes n'épuise pas la série des hypothèses qui ont été émises pour expliquer le passage de la sérosité dans le tissu cellulaire.

Déjà Cohnheim et Senator faisaient jouer un rôle important aux altérations probables des parois vasculaires en contact avec un plasma modifié. Sous une autre forme, nous voyons cette idée reprise depuis quelque temps par l'étude qui a été faite de l'action des poisons ou des produits toxi-infectieux, amenant, outre les lésions pariétales, tantôt la vaso-constriction, tantôt la vaso-dilatation (Bouchard, Charrin, Roger, Josué).

(1) GRAINGER-STEWART. *A practical treatise on Bright's diseases of the Kidneys*. Edinburgh, 1871.

Pour que cette pathogénie fût applicable au cas particulier de l'œdème brightique, il faudrait qu'il y eût en permanence dans le sang rétention de poisons. La démonstration peut en être faite indirectement soit par l'hypertoxicité du sérum, soit par l'augmentation de son point cryoscopique. Or, nous savons que ces conditions sont variables et intermittentes, le sang ayant une tendance à conserver une composition fixe et se débarrassant des produits qui l'encombrent en les déversant dans certains tissus.

Enfin, n'y aurait-il comme modification du sang que l'*hydrémie* acceptée par Bartels comme condition nécessaire à la production de l'œdème, on pourrait en expliquer le mécanisme de la façon suivante : les cellules interstitielles des tissus seraient par rapport au sang en état d'*hypertonie* et conserveraient la propriété d'attirer à elles les liquides, d'où l'œdème. Et cela, d'après l'application des lois de Raoult sur l'équilibre osmotique appliquées par Winter et Théaulon [1].

Ces notions nouvelles permettront sans doute de déterminer le mécanisme exact de la production des œdèmes aussi bien dans les néphrites que dans les cachexies.

CHAPITRE VII

DE L'URÉMIE — TOXÉMIE RÉNALE

On doit entendre sous le nom d'*urémie*, terme accepté depuis Piorry (1847), l'ensemble des accidents qui surviennent à la suite de l'*insuffisance rénale*.

Historique. — Au dire de Rayer, Hippocrate aurait soupçonné l'existence d'accidents cérébraux en relation avec la suppression des urines. Ce n'est là qu'une supposition, tandis qu'il est certain que Baillou, Van Helmont, Montano, Morgagni ont rapporté des observations d'affections du rein, suivies de convulsions et de coma.

Bright, placé sur un terrain mieux exploré, précise les conditions qui favorisent les complications cérébrales symptomatiques des lésions rénales. Dans son deuxième mémoire (1856), il faut relever ce passage : « Les maux de tête deviennent plus fréquents, l'estomac plus dérangé, la vue indistincte ; l'ouïe s'altère ; le malade est subitement pris d'une attaque convulsive et devient aveugle.... L'attaque se renouvelle plusieurs fois et, avant un jour ou une semaine, le malade meurt épuisé par des convulsions ou accablé par le coma. »

A la suite on doit citer les noms de Christison, de A. Wilson et de Gregory, mais surtout d'Addison (1859) qui, dans un travail intitulé : *Des désordres cérébraux coïncidant avec les maladies des reins*, étudie les principales formes cliniques sous lesquelles ces troubles se présentent et leur reconnaît comme

[1] C. THÉAULON. *Les conditions pathogéniques de l'œdème et sa physiologie pathologique.* Thèse de Lyon, 1896.

caractères communs : la pâleur du visage, le peu de fréquence du pouls, *la contractilité persistante de la pupille* qui reste sensible à la lumière et, chose intéressante, dit Fournier, l'absence de paralysie.

Rayer, Becquerel, Frerichs, Lasègue, Landouzy, Charcot, Treitz, Traube, A. Fournier apportent des documents nouveaux sur les modalités diverses de ces accidents. Avant l'apparition des ouvrages de Lecorché et de Bartels, la revue de Lasègue (1852), la thèse de Fournier : *De l'urémie* (1865); les cliniques de Jaccoud (1867); la thèse de L. Monod : *De l'encéphalopathie albuminurique aiguë et de ses caractères chez l'enfant* (1868) avaient vulgarisé chez nous les travaux étrangers. Au cours de cet article nous signalerons les acquisitions les plus récentes.

Dans la pratique on désigne plus particulièrement par *urémie* les accidents *nerveux*, *digestifs* ou *pulmonaires*; mais la logique oblige à décrire sous ce nom des accidents d'importance moindre, ne compromettant pas l'existence, et dont la pathogénie ne diffère pas sensiblement de celle des premiers. Ils ne se rencontrent pour ainsi dire jamais à l'exclusion des autres et ont été réunis par certains auteurs, surtout par Dieulafoy, dans un groupement qui, à défaut de tout autre signe, permettrait de dépister une néphrite non soupçonnée. Par leur ensemble, ils constitueraient la *petite urémie* ou les *petits signes* du mal de Bright.

A bien considérer l'évolution des phénomènes urémiques, on s'explique que très naturellement on ait pu distinguer deux formes d'urémie suivant que la marche en était rapide ou lente.

A la première appartiennent les troubles cérébraux : *urémie convulsive* et *urémie comateuse*; à la seconde les troubles du côté du tube digestif et les accidents *cardio-pulmonaires*. Dans les deux formes on rencontre des variétés distinctes de délire et de dyspnée.

La division de l'urémie en *urémie aiguë* et *urémie lente* n'implique donc en rien une différence de nature, ainsi que certains auteurs l'ont supposé (Furbringer), c'est une distinction que la clinique justifie à cause de la physionomie particulière que revêt l'urémie dans chaque cas.

I

ÉTUDE CLINIQUE DE L'URÉMIE

A — *URÉMIE D'EMBLÉE — URÉMIE FOUDROYANTE*

Esquisse des principales formes de l'urémie considérée comme accident initial d'une néphrite latente.

En étudiant la marche des néphrites chroniques, nous verrons qu'il existe une forme d'atrophie rénale tellement lente dans son évolution que la santé n'en paraît nullement troublée jusqu'au jour où, par suite des progrès de la maladie, la fonction rénale étant complètement anéantie, ou, sous l'influence d'une affection intercurrente, brusquement suspendue, éclatent des accidents terribles qui emportent le malade en quelques heures.

1° URÉMIE COMATEUSE

L'urémie comateuse est la forme par laquelle se manifeste, le plus habituellement, l'urémie brusque chez l'adulte. Wilson, J. Moore, Christison, ont cité des cas mortels au premier accès. Mais, dans la plupart des faits connus, on trouve signalés quelques prodromes; c'est ainsi qu'en général, les malades éprouvent au milieu de leurs occupations un grand malaise, ressentent une céphalalgie intense avec sensation vertigineuse, vomissements et bientôt tombent anéantis. A partir de ce moment, ils restent sans connaissance, dans la prostration la plus complète sans aucun répit, jusqu'à la mort.

Très peu de temps après la chute, la sensibilité générale est abolie, les réflexes à peine ébauchés, les cornées ne réagissent plus, ou très faiblement aux excitations; les pupilles, de dimension normale au début, obéissent encore à la lumière, mais leurs mouvements sont paresseux, plus tard elles deviennent étroites et punctiformes (Bouchard). Le *myosis*, déjà signalé par Addison (1859), avait été retrouvé par Roberts dans de nombreuses observations d'anurie calculeuse. Il est d'ailleurs inconstant, les pupilles sont parfois normales, dans d'autres cas dilatées, modifications qui indiqueraient, d'après Bouchard, une prédominance de certains poisons.

Pendant cette période comateuse, les sphincters sont paralysés, il est fréquent d'observer dans les cas mortels l'incontinence d'urine et des matières fécales. Les malades sont dans la résolution absolue; il est impossible de les tirer de leur torpeur, mais on n'observe pas, au milieu de cet état, de véritables paralysies. Ce caractère négatif signalé par Bright et Addison avait été donné par Lasègue comme un signe distinctif d'avec l'apoplexie cérébrale.

Mais on sait aujourd'hui qu'en dehors des hémorragies cérébrales survenues au cours de la néphrite interstitielle, de véritables *paralysies motrices* et même l'*aphasie* peuvent s'observer. Raymond[1] a décrit sous le nom de *forme apoplectique* une forme d'urémie presque toujours fatale, soit subitement, soit en quelques heures; ces attaques peuvent être suivies d'une rémission passagère et accompagnées d'une hémiplégie qui persiste jusqu'au dernier jour. A l'autopsie on trouve de l'œdème cérébral ou un peu d'hydrocéphalie ventriculaire, mais pas de lésions en foyer. Tennesson et Chantemesse[2] ont signalé en pareille circonstance des troubles sensitifs, des crises d'épilepsie jacksonienne, de la déviation conjuguée de la tête et des yeux et une élévation de température pouvant atteindre 40 ou 41 degrés. On voit par ces exemples combien il peut être difficile de différencier une paralysie urémique *sine materia* d'une paralysie due à une hémorragie ou à un ramollissement cérébral, d'autant que ces accidents peuvent se produire sans l'urémie.

Pour expliquer les *convulsions localisées*, on peut invoquer l'irritation produite par un œdème localisé ainsi que Leichtenstern l'avait admis. Lecorché et Talamon se refusent à accepter que les paralysies dépendent de l'urémie. Avec Traube et Leichtenstern, ils prétendent que ces accidents sont toujours

(1) RAYMOND. Pathogénie de certains accidents paralytiques observés chez le vieillard; leurs rapports probables avec l'urémie. *Revue de méd.*, septembre 1885.

(2) TENNESSON et CHANTEMESSE. *Revue de méd.*, novembre 1885. — BOINET. De l'hémiplégie urémique. *Revue de méd.*, 1892. — E. BAILLET. *Des paralysies urémiques.* Thèse de Paris, 1898.

produits par un *œdème cérébral localisé* ou diffus et que, par conséquent, elles sont d'ordre mécanique. Toujours est-il que, si les malades ne succombent pas, ces paralysies guérissent complètement sans la moindre parésie, sans la plus légère contracture.

Il en est de même de l'aphasie bien étudiée par E. Dupré (1), et dont il existe un certain nombre d'observations. Elle est généralement passagère. Mais elle se dissipe quelquefois très lentement. Aux faits cités par Chauffard (2), on peut ajouter celui de Rendu (3), où après une attaque de coma survint une monoplégie avec aphasie suivie de Cheyne-Stokes dont la durée fut assez longue. La plupart des auteurs ont une tendance à considérer l'aphasie urémique, comme une aphasie *toxique* « *sine materia* » analogue à celle qui relève de certains empoisonnements et des maladies infectieuses. Il en serait de même de quelques paralysies périphériques sensitives ou motrices.

La description du *coma urémique* appartient bien plus à l'histoire des néphrites chroniques qu'à celle des néphrites aiguës. Il n'en est que plus difficile à diagnostiquer puisque, pratiquement. on peut se trouver appelé auprès de malades sur lesquels il est impossible de recueillir le moindre renseignement. En présence de faits de ce genre, on devra donc éliminer successivement les empoisonnements par l'*oxyde de carbone* et les *stupéfiants*, le *coma diabétique*, l'*alcoolisme suraigu*, et même, d'après Debove, l'*apoplexie hystérique*, au cours de laquelle le pouls et la température ne présentent aucune modification.

En cas d'intoxication supposée, il faudra examiner le sang, au point de vue spectral pratiquer le cathétérisme pour analyser l'urine et se rappeler en outre que la respiration de Cheyne-Stokes relève bien plus fréquemment de l'urémie que des autres intoxications, bien qu'il y ait à cet égard beaucoup de réserves à faire. D'ailleurs, elle manque souvent dans les formes les plus brusques et beaucoup de malades sont ramassés sur la voie publique en plein coma. Brouardel a montré dans son étude sur *la mort subite* (4) la fréquence des maladies rénales antérieures.

2° URÉMIE CONVULSIVE

Cette forme, très fréquemment observée dans les néphrites aiguës surtout chez les enfants, apparaît aussi à titre d'accident mortel dans le cours des néphrites chroniques de l'adulte.

Les observations où la mort est survenue à la suite d'*une seule attaque* sont rares. Presque toujours les attaques, d'abord éloignées, se rapprochent et deviennent plus menaçantes. Dans l'intervalle de deux crises, le malade, tout en restant plus ou moins abattu, répond aux questions qui lui sont faites et peut donner des renseignements sur sa santé antérieure. Mais, la violence des crises peut être assez forte pour terrasser le malade dès le troisième ou le quatrième accès.

Si la mort n'arrive qu'après deux ou trois jours dans de violentes attaques,

(1) E. DUPRÉ. De l'aphasie urémique. *Congrès de Lyon*, 1894.
(2) CHAUFFARD. Art. REIN. in Tr. Brouardel-Gilbert, 1898.
(3) H. RENDU. *Soc. méd. des hôp.*, 1896.
(4) P. BROUARDEL. *La mort et la mort subite*, 1895.

le malade ne manifeste aucun signe d'intelligence ; ce n'est pas tout d'abord le coma vrai, mais un état d'hébétude tel que les excitations les plus violentes ne déterminent que des mouvements réflexes absolument inconscients.

A mesure que se déroulent ces phénomènes, la température s'élève et peut dépasser 40 degrés. L'ascension thermique, qui peut manquer si la mort arrive dès les premières crises, ne fait jamais défaut quand l'état de mal convulsif dure plusieurs jours (Bartels, Rosenstein).

L'*attaque éclamptique* rappelle, dans ses principaux traits, la véritable crise d'épilepsie, mais la plupart du temps l'accès est incomplet ou modifié. On a cependant signalé la chute, suivie de la phase tonique, de la flexion forcée du pouce dans la main, des mouvements cloniques désordonnés, enfin de la phase de torpeur terminale.

Le cri initial, et la morsure de la langue s'observent moins souvent, sauf dans l'éclampsie puerpérale.

Les convulsions peuvent être d'emblée cloniques, ou tétaniques (Jaccoud), ou ataxiques avec ou sans phénomènes délirants.

Nous avons vu précédemment que l'urémie pouvait se traduire par le coma interrompu par des crises d'*épilepsie jacksonienne*. C'est une variété rare de convulsion, notée dans une observation de Chauffard, avec cette particularité que les attaques débutaient tantôt d'un côté, tantôt de l'autre. Ce défaut de fixité serait certainement en faveur de l'origine purement fonctionnelle, c'est-à-dire non organique de la crise convulsive.

3° URÉMIE DÉLIRANTE

Le délire peut aussi se montrer d'emblée comme *première manifestation* d'une néphrite restée latente jusque-là. Hagen, cité par Merklen, a rapporté l'histoire d'une femme de 46 ans qui, à la suite de vives contrariétés et après s'être refroidie, fut prise d'albuminurie et d'un délire aigu violent qui dura six jours ; à l'autopsie on trouva les reins atrophiés. Dans d'autres cas analogues on a pu croire au début d'une méningite (Jolly).

4° URÉMIE DYSPNÉIQUE

Enfin l'urémie aiguë se manifeste encore à titre de symptôme initial par une *dyspnée formidable* allant jusqu'à l'orthopnée. Le malade, en proie à une angoisse indescriptible, présente le tableau le plus complet de l'asphyxie. Les yeux sont saillants, la face est marbrée et vultueuse, la respiration s'accélère de plus en plus et l'on voit que l'air ne pénètre plus dans la poitrine. Le murmure vésiculaire s'affaiblit, le pouls devient d'une petitesse et d'une fréquence extrêmes et la mort ne tarde pas à survenir. Pendant cet accès, tantôt l'auscultation est négative, ou bien, vers la fin, les symptômes spasmodiques disparaissent, des râles abondants de congestion ou d'œdème pulmonaire surviennent et l'agonie termine la scène. Cette forme est distincte de l'œdème aigu.

On voit en somme, d'après cet énoncé rapide des principales formes de l'urémie aiguë, que le système nerveux joue le plus grand rôle dans l'appa-

rition et la pathogénie des accès. Même dans le cas d'urémie dyspnéique foudroyante, il est certain que le poumon n'entre en jeu que secondairement, c'est le système nerveux bulbo-spinal qui est le premier atteint par le poison ; les phénomènes dyspnéiques ne font que traduire ce trouble profond de l'innervation centrale.

A vrai dire, l'*urémie aiguë initiale*, se manifestant en dehors de tout symptôme d'une affection rénale antérieure, est exceptionnelle. Mais par contre, c'est cliniquement la plus intéressante de toutes à cause des nombreuses erreurs de diagnostic auxquelles elle peut donner lieu et surtout par ce fait d'un intérêt majeur, c'est que, dépistée au moment voulu, elle peut être justiciable du seul traitement efficace en pareil cas, de *la saignée*. On peut ainsi pour quelque temps écarter tout danger de mort.

B. — *DE L'URÉMIE AIGUË DANS LE COURS DES NÉPHRITES CONFIRMÉES*

Il est inutile de faire de longues recherches pour diagnostiquer l'urémie aiguë. On se trouve habituellement en présence d'un malade dans le coma ou en pleine attaque convulsive dont le passé pathologique est connu.

C'est au cours d'une néphrite aiguë ou d'une néphrite chronique dont le malade souffre et pour laquelle il a été mis en observation à plusieurs reprises que les accidents éclatent.

D'ailleurs, ainsi que le fait remarquer Lasègue, la soudaineté des accidents urémiques est plus apparente que réelle, et dans les faits que nous envisageons, les symptômes prodromiques ne manquent presque jamais (Labadie-Lagrave, Monod, Lecorché et Talamon).

La céphalalgie apparaît soit un ou deux jours, soit quelques heures avant l'attaque. Habituellement étendue à toute la tête, elle peut se localiser à l'occiput ou à la région frontale, être assez violente pour arracher des cris, et empêcher tout sommeil comme la céphalée syphilitique. Elle peut précéder la crise de quelques instants. Dans quelques cas, elle se réduit à une simple douleur accompagnée de bourdonnements d'oreille et de tendance aux vertiges.

Les vomissements suivent, quelquefois précèdent et souvent accompagnent la douleur de tête ; ils ne sont associés à la diarrhée que dans les formes chroniques de l'urémie. A ce moment il n'est pas rare de constater des troubles de la vue allant de la simple *amblyopie* à la cécité absolue, *amaurose urémique*, indiquée par Rilliet et par Bartels. Les troubles de la vue sont généralement passagers, aussi ont-ils été attribués à un œdème de la rétine (Crocq).

Nous ajouterons que chez l'enfant l'*anasarque généralisée* doit être rangée parmi les symptômes prémonitoires. Elle précède souvent les attaques éclamptiques de la néphrite scarlatineuse de deux ou trois jours, tantôt seulement de vingt-quatre heures.

Tous ces symptômes ne sont pas des symptômes de certitude, ils peuvent s'amender, s'accentuer ou disparaître ; mais, quand ils persistent, ils indiquent presque toujours l'imminence d'urémie grave.

D'autres symptômes ont été souvent notés, c'est tantôt une somnolence croissante, tantôt des *phénomènes d'excitation*, tels que l'incohérence et la précipitation de la parole, un tremblement désordonné des membres avec secousses convulsives légères, une irritabilité et une susceptibilité particulières ; ce sont

des troubles que l'on retrouve au seuil d'autres encéphalopathies, l'alcoolique et la saturnine entre autres. On a décrit aussi des *névralgies* diverses faciales, occipitales, brachiales (Tenneson et Chantemesse), hémicrâniennes (Bartels, Labadie-Lagrave).

Enfin Jaccoud a signalé les douleurs arthralgiques (forme articulaire) beaucoup plus fréquentes dans l'urémie chronique.

Dans les néphrites aiguës l'*éclampsie* est la règle. Elle ne diffère pas dans sa physionomie générale de celle que nous venons de décrire à propos de l'urémie initiale, car son mécanisme est le même. Rilliet et Barthez l'ont constatée 11 fois sur 15 cas de néphrite scarlatineuse terminée par la mort.

Les observations ultérieures des médecins d'enfants, en particulier celles de Cadet de Gassicourt, ont confirmé cette assertion. La fréquence des attaques convulsives signalées dans le cours des néphrites aiguës plus spécialement de la néphrite scarlatineuse ne paraît dépendre ni de la rapidité d'évolution de la néphrite, ni de son étiologie spéciale.

Elle semble bien plus en rapport avec l'*âge* des malades comme en témoigne la plus grande rareté de ces accidents chez les adultes soumis aux mêmes influences. On sait, d'ailleurs, avec quelle facilité les phénomènes convulsifs se produisent chez les enfants à l'occasion des maladies les plus légères : embarras gastrique, travail de la dentition, présence de lombrics dans l'intestin. Lecorché et Talamon partagent cette manière de voir; nous la croyons aussi conforme à la réalité. L'impressionnabilité toute particulière du système nerveux chez les femmes serait, d'après les auteurs précités, une cause prédisposante éminemment favorable à l'apparition des attaques éclamptiques pendant la grossesse.

Chez l'adulte, l'*urémie comateuse* est plus fréquente que chez l'enfant, mais chez l'adulte lui-même les convulsions s'observent plus fréquemment au moment de l'éclosion des néphrites aiguës que pendant l'évolution des néphrites chroniques. Dans la production de l'éclampsie il y aurait donc lieu de tenir compte non seulement de la prédisposition du système nerveux, mais de l'accoutumance au poison.

Que l'urémie ait débuté par des convulsions, ou par la somnolence et la torpeur, elle aboutit ordinairement par un trajet plus ou moins direct au coma.

A partir d'un certain degré les phénomènes convulsifs et comateux s'entremêlent au point de ne pouvoir être séparés. En effet, à la suite des attaques éclamptiques il reste toujours un peu d'abattement, et une fois le coma survenu des crises convulsives peuvent momentanément l'interrompre.

Le délire, rare chez les enfants, s'accentue chez l'adulte et peut devenir prédominant. Il donne à l'attaque d'urémie une physionomie qui lui a valu le nom d'*urémie délirante*. Quand le délire est tranquille et doux et que les malades en pleine torpeur prononcent simplement quelques paroles incohérentes, il passe inaperçu, mais, ainsi que l'a fait remarquer Lasègue, il peut affecter les allures de la *manie aiguë*. On a pu le confondre avec une des formes de l'aliénation mentale (Jolly et Lecorché). C'est surtout dans les néphrites chroniques que ce délire a pu simuler la folie (Raymond), à tel point, qu'on a proposé pour le désigner le terme de *folie brightique* (Dieulafoy). Dans les quatre observations rapportées par Raymond [1] il s'agit de manifestations

[1] RAYMOND. Sur certains délires simulant la folie survenus dans le cours de néphrites chroniques et paraissant se rattacher à l'urémie. *Arch. de méd.,* 1882.

délirantes survenues dans le cours de néphrites chroniques alternant ou coïncidant avec des phénomènes convulsifs, dyspnéiques ou gastro-intestinaux. Dieulafoy [1] note dans les symptômes prémonitoires les vomissements opiniâtres, les démangeaisons, les crampes dans les jambes, les bourdonnements d'oreilles et les accidents dyspnéiques. Toutes les formes d'aliénation mentale peuvent se rencontrer comme manifestations du délire urémique, la *manie aiguë*, la *lypémanie*, les *idées de persécution*, plus rarement le *délire érotique* ou *religieux* (Dieulafoy).

L'*excitation maniaque* est la plus fréquente de toutes. Dans une observation de Barié elle fut suivie d'une véritable aliénation mentale qui persista sept mois, mais guérit complètement. Lecorché rapproche la manie post-urémique de la *manie puerpérale* et se demande si cette dernière n'est pas fréquemment une modalité de l'urémie. Brieger, cité par Merklen, a vu l'excitation maniaque succéder aux convulsions et au coma, Marcus aux accès d'éclampsie dans le cours de la scarlatine.

Nous avons observé plusieurs fois le délire urémique dans ses formes les plus accentuées. Dans un cas il s'agissait de phénomènes maniaques, dans d'autres d'hallucinations de la vue et de l'ouïe avec incohérence de la parole rappelant en tous points les accès de délirium tremens. Dans une de nos observations, le malade, en proie à une vive agitation, se croyait traqué par des ennemis et quittait à tout instant son lit pour les éloigner et les poursuivre.

La question qui domine l'histoire du *délire urémique* est celle de sa nature. Il nous semble que l'on a réuni dans ce groupe intéressant des faits n'ayant entre eux aucun lien, et nous croyons qu'un certain nombre des observations publiées appartiennent au *delirium tremens*. Pour quelle raison, d'ailleurs, les malades en puissance d'éthylisme ne seraient-ils pas sensibles à l'intoxication urémique, alors que tant de maladies aiguës ou chroniques sont capables d'éveiller cette hyperexcitabilité du système nerveux toujours prête à se manifester au moindre appel?

Une de nos observations établit indiscutablement l'influence de l'alcoolisme acceptée par Lasègue dans certains cas. Pour le plus grand nombre des faits, Lasègue admet que le délire urémique est la *manifestation d'une prédisposition névropathique latente*. Dieulafoy pense au contraire que les phénomènes délirants sont bien sous la dépendance exclusive du poison urémique. Tout récemment Féré s'est déclaré partisan de la doctrine exposée par Lasègue en insistant sur l'importance de l'état psychique antérieur. Il est vraisemblable que longtemps encore les avis resteront partagés. On sait, en effet, qu'à propos de modifications beaucoup plus tangibles du système nerveux, les divergences se maintiennent. Tel est l'état de la question sur l'hémianesthésie saturnine, les uns la considérant comme une hémianesthésie toxique trouvant sa raison d'être dans une perturbation du système nerveux subordonnée à l'intoxication; les autres, plus nombreux, estimant que le poison met en évidence un *état nerveux antérieur*, diathèse nerveuse, tempérament hystérique jusqu'alors ignoré.

Parmi les formes terminales les plus fréquentes de l'urémie dans le cours des néphrites il faut ranger les troubles respiratoires connus sous le nom d'*urémie dyspnéique*. Il en a déjà été question à propos de l'urémie foudroyante. Dans la

[1] Dieulafoy. De la folie brightique. *Soc. méd. des hôp.*, et *Gaz. hebd.*, 1885.

plupart des circonstances, la dyspnée ne se complique pas d'accidents rapidement mortels et persiste pendant un certain nombre de jours ou de semaines, subissant des exacerbations et des rémissions plus ou moins longues. La dyspnée se présente sous deux formes principales : l'*asthme urémique*, et la *respiration de Cheyne-Stokes*. Cette dernière forme appartient surtout aux accidents de l'urémie lente.

Dans l'*asthme urémique* dont nous devons la connaissance aux travaux de Rapp, Waldenburg, Bartels, Lasègue, C. Albutt, les malades sont quelquefois *réveillés en sursaut* par un accès d'oppression qui les oblige à quitter le lit ; le visage est pâle, les lèvres décolorées, le cœur et les artères battent avec force (C. Albutt).

La dyspnée, dit Lasègue, est plus commune la nuit que le jour ; elle rend la position au lit et le décubitus horizontal intolérables. Le malade se plaint d'une compression thoracique impossible à décrire ; la crise dure plusieurs heures, avec des rémissions qui permettent à la respiration de se rétablir peu à peu.

Bartels rapproche les phénomènes observés de ceux de l'attaque d'asthme ordinaire. Il trouve à l'auscultation la même expiration sifflante et prolongée, mais nulle part de râles. Tout au moins pendant les premiers accès, il en est ainsi ; mais s'ils se reproduisent on perçoit à la fin des crises des râles humides nombreux et fins, indiquant une infiltration œdémateuse, et le malade meurt par les progrès de l'œdème pulmonaire.

Dans les accès les plus violents, on voit se produire, au moment où ils se terminent, une expectoration spumeuse mélangée de crachats sanguinolents (C. Albutt, Lasègue). On peut supposer qu'au début la dyspnée est purement nerveuse et que dans les dernières périodes, lorsque la fatigue survient et que le poumon surmené a perdu toute élasticité, il se laisse envahir par les râles et les œdèmes.

Cuffer admet que la dyspnée est d'origine toxique ; les globules rouges très peu nombreux, et modifiés par le poison, perdent la faculté d'absorber l'oxygène ; en même temps les matières extractives agissent sur les vaisseaux et déterminent leur contraction spasmodique (C. Albutt, Potain).

On peut tout aussi justement soutenir que l'intoxication urémique agit sur le système nerveux bulbo-spinal et détermine une contraction tétanique des muscles bronchiques et du diaphragme produisant l'attaque d'asthme par le phénomène du spasme inspiratoire. Quelle que soit l'explication de la crise, lorsque l'économie se débarrasse des principes toxiques en excès, la dyspnée diminue et disparaît.

On a quelque difficulté dans un exposé concis des attaques d'urémie de présenter la succession des symptômes dans un ordre naturel. Nous avons préféré jusqu'à présent donner non pas une description complète, ce qui serait impossible, mais une idée générale des principales formes que revêt la maladie observée directement au lit du malade.

Il est certain qu'à ce point de vue la distinction de l'urémie foudroyante avec les quatre variétés *comateuse*, *convulsive*, *délirante* et *dyspnéique*, est suffisamment justifiée par l'observation. On peut en dire autant des attaques d'urémie brusque qui terminent les néphrites confirmées et qui sont identiques aux formes déjà décrites de l'urémie foudroyante apparaissant à l'insu du malade comme premier et dernier symptôme de l'attaque d'urémie.

Mais d'un autre côté, l'urémie dans ses différentes modalités n'est pas un processus fatalement mortel et nous savons que, survenue sans prodrome ou dans le cours d'une néphrite, elle est susceptible de guérison. A la période ultime des néphrites les plus graves, une seule attaque d'*urémie convulsive* ou plusieurs attaques successives peuvent disparaître sans laisser de trace, en même temps que les urines reprennent leur cours, redeviennent abondantes et que l'hydropisie disparaît. Tel est le tableau habituel de l'urémie scarlatineuse de l'enfant.

Si le pronostic est sévère, il n'est donc nullement désespéré, et l'on peut dire qu'il y a parmi les néphrites aiguës plus d'observations d'urémies suivies de guérison qu'il n'y en a de terminées par la mort. La forme comateuse ne comporte pas un pronostic aussi bénin. Dans les néphrites aiguës, elle n'apparaît jamais d'emblée pour ainsi dire, elle est toujours précédée d'une ou plusieurs attaques éclamptiques et prend alors une allure des plus inquiétantes. Si elle n'a pas été précédée de convulsions, elle survient presque toujours à la suite d'un état de torpeur, d'apathie physique et morale dont le caractère fâcheux ne peut être méconnu.

Dans le cours des néphrites chroniques l'apparition de l'*urémie comateuse* indique toujours une situation très grave. Les accidents s'évanouissent sans doute quelquefois sans laisser le moindre trouble, soit spontanément, soit à la suite d'une intervention telle que la saignée, mais le malade est toujours sous le coup d'une rechute. Néanmoins les observations sont nombreuses où des accès convulsifs et des attaques de coma se sont dissipées après avoir donné les plus grandes craintes.

Ces manifestations si caractéristiques de l'urémie, quand elles éclatent au milieu d'une santé parfaite, ou dans le cours de néphrites à la période de tolérance et de compensation, peuvent s'atténuer. Elles rentrent alors dans la description de l'*urémie chronique*.

Cette remarque s'applique avec plus de justesse encore aux formes *délirante* et *dyspnéique* de l'urémie ; exceptionnelles ou rares dans la véritable urémie aiguë, plus fréquentes au contraire et plus variées dans l'urémie lente ou chronique. Nous aurions pu, pour rester conforme à cette division, restituer à l'urémie lente tout ce qui lui revient dans les formes prolongées et récidivantes du délire urémique avec ces rémissions si peu régulières. Nous ne l'avons pas fait pour n'en pas dissocier l'étude, parce qu'en réalité ces formes prolongées sont très rares et que l'histoire presque entière du délire urémique appartient aux formes aiguës.

C'est pour un motif contraire que nous avons cru devoir scinder l'étude de la dyspnée urémique, étudier dans les formes foudroyantes la variété la plus grave, dans l'urémie aiguë la *forme asthmatique* et réserver pour l'urémie lente ou chronique la description du rythme respiratoire de Cheyne-Stokes habituellement observé dans les dernières périodes des atrophies rénales. Merklen [1] dans sa remarquable étude a réuni dans un même chapitre les trois variétés de dyspnée urémique. Il ajoute également à la description de l'urémie aiguë l'histoire des accidents gastro-intestinaux; mais, comme il le reconnaît lui-même, l'urémie gastro-intestinale appartient plus encore à l'urémie lente et se trouvera naturellement étudiée avec elle.

[1] MERKLEN. Art. URÉMIE. *Dict. encycl.*

C. — *DE L'URÉMIE LENTE OU CHRONIQUE*

Nous avons défini l'urémie, l'ensemble des accidents qui surviennent à la suite de l'insuffisance rénale. Dans les néphrites de longue durée et dans les obstructions progressives du rein aboutissant à l'anurie, on voit se développer une série de symptômes qui, par leur aggravation, indiquent d'une façon assez précise l'état correspondant de la glande rénale et permettent de prévoir l'échéance d'accidents mortels. Si la vie du malade n'est pas immédiatement menacée c'est que la plupart de ces accidents sont momentanément écartés par suite de l'élimination des substances toxiques et des matériaux extractifs au niveau des glandes destinées à suppléer la fonction compromise du rein.

Aussi, en dehors des phénomènes d'ordre nerveux, verrons-nous apparaître tout un cortège de symptômes, relevant les uns de ces éliminations supplémentaires, les autres d'intoxications chroniques ou prolongées. Si par deux exemples on veut se représenter les conditions pathogéniques de l'urémie lente, il n'y a qu'à se reporter au tableau clinique du rein goutteux ou des néphrites atrophiques; de l'autre, à l'évolution de l'urémie consécutive au cancer de l'utérus dans laquelle les symptômes gastro-intestinaux tiennent une si large place.

Si la néphrite chronique peut suivre son cours sans accident d'aucune sorte, il est plus habituel de voir survenir des symptômes révélateurs d'une élimination insuffisante des matières excrémentitielles.

Les malades, qu'ils soient saturnins ou goutteux, sont généralement pâles et sujets à des *céphalalgies fréquentes*, variant de la simple lourdeur de tête à la céphalalgie gravative accompagnée d'élancements douloureux qui empêchent tout sommeil. Gubler avait admis l'existence d'une *forme céphalalgique*. Nous en avons observé deux faits d'une grande netteté : la céphalée permanente et la pâleur du visage étaient les seuls signes importants : l'autopsie montra des reins dont l'atrophie était extrêmement accusée. Les douleurs siègent au front, au vertex ou à l'occiput, quelquefois elles sont généralisées. Pendant ces périodes les malades perdent l'appétit, vomissent et présentent tantôt de la constipation, tantôt de la diarrhée, prélude des accidents gastro-intestinaux. Dans des circonstances plus rares, la céphalalgie affecte les caractères d'une *hémicrânie*, rappelant par son siège la *migraine*, mais en différant par sa répétition très fréquente ou sa ténacité (Bartels, Lancereaux, Labadie-Lagrave). Ces symptômes peuvent s'associer aux crises dyspnéiques nocturnes, aux bronchites congestives et œdémateuses décrites par Lasègue sous le nom de *bronchites albuminuriques*, ou alterner avec elles.

A ces phénomènes, s'ajoutent fréquemment les *bourdonnements d'oreille* avec *surdité* plus ou moins complète (Lasègue), les troubles de la vue variant de *l'amblyopie à la cécité*. Ces modifications de la vue sont généralement fugaces ou tout au moins passagères ; en quelques minutes ou en plusieurs heures elles disparaissent, mais sont sujettes à de fréquents retours jusqu'au moment de l'apparition d'accidents plus graves.

On relève également comme symptômes fréquents un *prurit insupportable* (Bartels, Rosenstein, Dieulafoy, Mathieu, Peter) qui, variant d'intensité, peut se poursuivre jusque dans les dernières phases de la maladie (Bartels). Peter

l'a comparé avec raison au prurit qu'éprouvent les malades atteints d'ictère chronique.

Il ne faut pas omettre les *épistaxis* soit légères et à répétition, soit graves et nécessitant le tamponnement (Dieulafoy), de même que les hémorragies se faisant sous la forme localisée (hématuries, métrorragies, otorragies) ou sous la forme diffuse par toutes les muqueuses à la fois et par la peau (*purpura*) (Dodet).

On a signalé des *névralgies* des extrémités avec *douleurs rhumatoïdes* (Christison, Rosenstein); des *hyperesthésies* (Caudrelier); des *plaques d'analgésie* (Ortille); des *crampes* et des *spasmes musculaires* indiqués par Fournier dans sa thèse.

Dieulafoy a fait connaître le phénomène du *doigt mort* caractérisé par des fourmillements, des sensations douloureuses avec crampes dans les doigts en même temps que l'extrémité des phalanges devient exsangue, pâle, insensible.

Cet état dure quelques minutes, un quart d'heure, une demi heure, et revient par accès.

Dans la néphrite atrophique apparaissent aussi les accidents *gastro-intestinaux* plus fréquents encore dans l'urémie consécutive au cancer de l'utérus. Ces phénomènes sont d'autant plus frappants chez les malades atteints de néphrite chronique que l'appétit se conserve pendant plusieurs années. Aussi, lorsqu'aux troubles de la vue et aux maux de tête viennent se joindre chez eux des troubles digestifs, on peut être certain que la santé est déjà fortement atteinte.

Ce qui fait l'intérêt de ces accidents, c'est qu'ils peuvent constituer une *forme gastro-intestinale de l'urémie* et persister pendant de longs mois. Au début, le malade perd l'appétit, refuse les aliments, les prend en dégoût; puis les vomissements surviennent d'abord alimentaires et rares comme dans l'indigestion simple, mais bientôt plus fréquents, bilieux et incoercibles. Les nausées sont continuelles, tout aliment ingéré est immédiatement rendu. Les *vomissements* se répètent alors même que l'estomac est vide, dès le matin au réveil; ces vomissements sont parfois d'une abondance extrême. Aussi rien n'est lamentable comme la situation des urémiques qui ne peuvent arriver à s'alimenter et qui éprouvent, en même temps qu'une *soif vive*, un dégoût profond pour tout aliment solide ou liquide.

Les matières vomies ont parfois une *odeur ammoniacale* pénétrante (Bartels); elles irritent l'œsophage et la langue qui est rouge, sensible et devient sèche lorsque la situation s'aggrave. Ces vomissements contiennent souvent une notable proportion d'urée, et l'odeur ammoniacale qu'ils dégagent provient de la décomposition de l'urée en présence des ferments divers qu'elle rencontre dans le tube digestif.

La *diarrhée* n'est pas un symptôme constant de la forme gastro-intestinale, elle peut accompagner les vomissements, mais le plus souvent, quand les selles sont très fréquentes, les vomissements sont moins abondants et plus espacés.

Treitz distingue deux formes principales de l'urémie intestinale. Dans les cas les plus nombreux les évacuations sont incessantes, liquides et fétides, c'est une *diarrhée séreuse*, véritable *hydrorrhée* de l'intestin. Le liquide ainsi formé

serait fortement chargé de carbonate d'ammoniaque. C'est ce même liquide qui, par son action irritante prolongée, déterminerait les ulcérations du gros intestin et, partant, la seconde forme de diarrhée urémique, *la diarrhée dysentérique* (Merklen).

Chauffard décrit l'ensemble des accidents sous le terme d'*urémie digestive* joignant aux symptômes gastro-intestinaux déjà décrits les complications observées du côté de la bouche, stomatite simple, stomatite ulcéreuse avec ptyalisme excessivement abondant (Barié) ; dans une observation, on recueillit 850 grammes de salive contenant plus de 8 grammes d'urée.

Les *hémorragies intestinales* qui surviennent à la période terminale des néphrites sont surtout en rapport avec les lésions ulcéreuses de la dysenterie. Quelquefois l'hémorragie ne se fait pas jour au dehors comme dans quatre observations de Treitz et l'observation récente de Souques [1] discutable, d'ailleurs, au point de vue urémique. Lorsque l'hémorragie est diffuse sans reconnaître une origine ulcéreuse, elle provient sans doute d'une altération des vaisseaux analogue à celle qui se produit dans beaucoup de toxi-infections graves.

Lorsque les symptômes des néphrites chroniques et des obstructions rénales progressives présentent une certaine gravité, on ne tarde pas à voir apparaître les *troubles intellectuels.*

Souvent les malades atteintes d'urémie par cancer de l'utérus sont demi-somnolentes, cachées sous leur couverture, dans un état de torpeur dont on les tire avec beaucoup de difficulté. Elles répondent aux questions qui leur sont posées d'une façon inintelligible, ou présentent un délire tranquille et prononcent des phrases incohérentes. Cet état, qui peut s'amender dans une certaine mesure, conduit par une série de rechutes au coma terminal, et la mort arrive naturellement sans secousse, ou bien *le coma est interrompu par une ou deux attaques convulsives, tellement faibles, qu'elles peuvent passer inaperçues.*

Dans les *formes lentes de l'urémie*, suite inévitable des atrophies rénales, les malades arrivent par la répétition des vomissements et de la diarrhée à un degré d'émaciation extrême, ou bien présentent, au contraire, un œdème assez marqué qui dissimule en partie leur maigreur. Cet état coïncide avec la diminution des urines, sinon avec l'anurie complète.

Les urémiques sont couchés dans leur lit dans la résolution absolue, incapables de faire aucun mouvement. Complètement étrangers au monde extérieur, ils présentent le plus habituellement un *myosis* très prononcé, et la respiration dite de *Cheyne-Stokes*, prélude habituel de la période agonique.

Ce type respiratoire ne s'observe guère que dans la sclérose rénale (Cuffer, 1878), il précède de fort peu les accidents ultimes et souvent il est le précurseur du coma (Rendu). Cependant Cuffer l'a observé en dehors de toute période comateuse et l'on sait aujourd'hui qu'il peut être intermittent et se continuer pendant plusieurs mois avant l'apparition des accidents ultimes.

Dans sa forme la plus pure, on voit les mouvements respiratoires, d'abord lents et réguliers, s'accélérer peu à peu, devenir précipités, pénibles et anxieux ; puis repasser par des phases inverses, se ralentir insensiblement et se suppri-

[1] SOUQUES. *Hémorragie intestinale mortelle dans l'urémie.* Consulter également : PIDEAU : *Des hémorragies gastro-intestinales d'origine urémique.* Th. Paris, 1900. — DODET. *Des hémorragies dans l'urémie.* Th. Paris, 1901.

mer : alors commence une période d'apnée pendant laquelle la respiration est totalement suspendue. Bientôt une nouvelle série de respirations, d'abord lentes, puis précipitées, succède à la première, suivie elle-même d'une nouvelle pause, et ainsi de suite. *Cette succession de respirations bruyantes et désordonnées et d'intervalles d'apnée peut se reproduire sans interruption jusqu'à la mort.* Généralement la respiration de Cheyne-Stokes marche parallèlement avec les phénomènes comateux. On a noté souvent la rotation de la tête à droite ou à gauche, la déviation des globes oculaires au début de l'apnée, des modifications du côté des pupilles qui se contractent pendant la pause et se dilatent au moment de la reprise respiratoire (Merklen).

Nous avons assisté à l'évolution d'un type de Cheyne-Stokes assez curieux par sa régularité : la *durée totale* de chaque révolution était exactement, à une ou deux secondes près, d'une minute. La phase ascendante, la phase descendante et l'apnée se partageaient cette période en parties sensiblement égales. A la fin de chaque pause la phase ascensionnelle suivante était annoncée par un *mouvement de déglutition*. A ce moment on voyait le malade, qui semblait ne plus donner signe de vie, entr'ouvrir légèrement la bouche, le mouvement de déglutition suivait immédiatement et se produisait avec énergie comme on pouvait en juger par la descente du larynx, puis, la série des respirations d'abord lentes et calmes, puis précipitées et bruyantes, recommençait le cycle interrompu.

S'il en était besoin, après toutes les raisons qui en ont été données, ce début de chaque phase dyspnéique, *par un mouvement de déglutition* qui en marquait le départ, suffirait pour démontrer que le type respiratoire de Cheyne-Stokes est bien sous la dépendance d'un trouble fonctionnel bulbaire. Il est impossible aujourd'hui de dire plus.

Pour que le phénomène se produise, il n'est pas nécessaire que les vaisseaux soient athéromateux (Saloz, 1881), ou qu'il y ait un spasme des artères du bulbe. Cette modification de la respiration se rencontre, en effet, non seulement dans l'urémie, mais quelquefois aussi dans les affections cardiaques, comme l'avait dit Stokes (Merklen, Rabé) (1), dans la méningite tuberculeuse, dans les tumeurs cérébrales (von Dusch, 1867). Il est donc probable que la toxémie rénale agit, même dans les cas de dyspnée prolongée, directement sur le bulbe pour en déterminer l'apparition sans que les artères soient atteintes pour cela.

Pendant les dernières phases de l'urémie chronique, terminée dans le coma avec respiration de Cheyne-Stokes, il est de règle d'observer, d'après Bourneville, un *abaissement notable de la température*. L'urémie, quelle que soit sa forme, donne lieu à une descente progressive de la colonne thermique. L'abaissement s'accentue à mesure que la maladie approche de sa terminaison. Jusqu'à l'apparition du mémoire de Bourneville, il n'existait que des observations isolées de Kien, Roberts, Billroth, Hutchinson, Thaon.

(1) Rabé. *Respiration de Cheyne-Stokes par insuffisance cardiaque et ischémie cérébrale.* Th. Paris, 1898. Théorie cérébrale de la respiration de Cheyne-Stokes. *Presse méd.*, 1899.— Rythme respiratoire de Cheyne-Stokes et phénomènes associés. *Gaz. des hôp.*, 1899. Voir également : Pachon. *Recherches cliniques et expérimentales sur la fréquence et le rythme de la respiration.* Th. Paris. 1892. — Stern. Sur la respiration périodique et sur d'autres troubles périodiques. *Congr. Wiesbaden*, 1896. — Pic. Sur un tremblement combiné au rythme respiratoire de Cheyne-Stokes. *Congr. de Nancy*, 1896. — P. Londe. *Urémie lente à forme bulbaire avec crises d'angoisse, respiration de Cheyne-Stokes et hémorragies intestinales.*

Le thermomètre peut descendre jusqu'à 34,4, 32 degrés et même 30 degrés (Netter). Nous avons déjà vu que la règle posée par Bourneville ne s'appliquait pas aux urémies convulsives; à plus forte raison doit-on faire une place à part à l'éclampsie puerpérale où la température peut atteindre 41 degrés.

L'*élévation de la température* s'observe aussi en dehors de tout phénomène convulsif; dans un des faits les plus curieux dû à Moussous [1], le thermomètre s'éleva avant l'apparition des crises éclamptiques, mais bientôt celles-ci survinrent et le maximum thermique coïncida avec leur acmé.

Souvent une complication explique l'ascension du thermomètre. Dans l'observation de Guyot il s'agissait d'une néphrite interstitielle avec suppuration de plusieurs kystes. Il existe toutefois des faits où l'élévation de la température ne peut être rapportée qu'à l'urémie elle-même, ce sont les moins nombreuses, aussi doit-on toujours se demander si une affection intercurrente n'est pas la cause directe du phénomène [2].

Cependant l'observation démontre que l'hyperthermie se produit également dans la phase terminale des néphrites aiguës.

Les observations de Dumont, A. Robert, Damaschino, Bouveret, Chantemesse et Tennesson, Richardière et Thérèse confirment celle de Moussous. Chauffard, Richardière et Thérèse [3], s'appuyant sur les expériences de Lépine, supposent que l'élévation de température est expliquée par la rétention dans le sang d'une substance thermogène, qui existerait à l'état normal dans le rein (Lépine) et dans les urines (Binet).

Lecorché et Talamon acceptent les conclusions de Mac-Bride; l'hypothermie s'observe presque toujours dans les circonstances suivantes : 1° dans les affections rénales consécutives aux maladies des voies urinaires; 2° dans l'urémie survenant chez des personnes âgées; 3° dans l'urémie consécutive à une affection rénale très ancienne accompagnée de vomissements, de diarrhée ou compliquée d'hémorragie; 4° dans l'urémie liée à la cachexie cancéreuse avec marasme. On voit, en somme, que toutes les fois que la nutrition est languissante, soit par le fait de l'âge, de la longueur de la maladie ou de son influence rapidement cachectisante, l'hypothermie est la règle.

Dans ces conditions les phlegmasies n'élèvent pas toujours la température (Roberts, Bazy). Vulpian avait déjà insisté, en 1872, sur l'entrave apportée aux échanges nutritifs par la rétention des produits de désassimilation. L'observation de Debove et Dreyfous dépose dans le même sens. Hutinel, dans sa thèse [4], avait présenté des conclusions analogues à celles de Mac-Bride et de Vulpian. En résumé, dans l'urémie, sans tenir compte des effets directs de l'empoisonnement, tout concourt, en général, à cet abaissement thermique qui en constitue l'un des symptômes les plus saillants.

Le *pouls* est presque toujours hypertendu en même temps que très ralenti.

C'est à l'urémie lente qu'appartiennent les observations d'*urémie articulaire* décrites tout d'abord par Christison et Jaccoud, et que nous avons déjà signalées

(1) Note sur un cas d'urémie avec élévation de température. *France méd.*, 1885.

(2) C. Giraudeau. Troubles de l'évolution des maladies infectieuses chez les albuminuriques. *Presse méd.*, 1899.

(3) Richardière et Thérèse. L'hyperthermie dans l'urémie. *Revue de méd.*, 1891, et V. Courdoux, Thèse, 1894.

(4) Hutinel. *Des températures basses centrales.* Thèse d'agrégat., 1880.

à propos des prodromes de l'attaque. Lecorché et Talamon ont suivi pendant plus de six mois une femme atteinte de néphrite atrophique avec hypertrophie cardiaque, et qui, pendant ce temps, présenta toute la série des phénomènes urémiques pour finir dans le coma après deux crises convulsives. A plusieurs reprises, cette femme, chez laquelle prédominaient les troubles gastro-intestinaux, accusa une telle sensibilité des diverses articulations, en particulier des genoux et des épaules, qu'il lui était impossible de soulever les bras ou de se tenir debout.

Nous avons observé dernièrement un fait analogue, mais les douleurs paraissaient surtout périarticulaires; les phénomènes douloureux du côté des jointures ne se rencontrent guère, en effet, que dans les dernières phases de l'urémie confirmée.

Il en est de même des *cristallisations d'urée* signalées à la surface de la peau, par Schottin, Drasche, Preitz, Hirschprung. Le phénomène ne surviendrait, d'après Bartels, que quelques jours, ou tout au plus vingt-quatre ou quarante-huit heures avant la mort. Il paraît être en relation avec les sueurs visqueuses qui se produisent vers la fin de l'existence ; l'*urée* se trouve éliminée avec les produits de sécrétion, et quand la sueur s'évapore un dépôt salin apparaît cristallisé à la surface de la peau.

Nous avons observé une transsudation semblable chez un homme de 44 ans mort de *néphrite saturnine* avec des reins très petits et qui, dans les derniers jours de son affection, présenta, outre une péricardite, un dépôt de concrétions blanchâtres, pulvérulentes, dans le sillon naso-labial, sur la moustache, dans l'angle interne de l'œil et à la racine des sourcils. L'examen chimique démontra que ce dépôt était formé par de l'*urée presque pure*.

Il est inutile d'indiquer ici les accidents multiples et les symptômes variés qui accompagnent l'évolution de l'urémie chronique. On en trouvera plus loin l'indication à propos de la symptomatologie des différentes variétés de néphrites. Plusieurs de ces accidents ont été d'ailleurs inexactement dénommés urémiques, et aucun médecin ne soutiendrait que les hémorragies diverses, et surtout les inflammations de l'appareil respiratoire, ne sont pas des complications indépendantes de l'empoisonnement.

D. — *DE L'URÉMIE PAR ANURIE SIMPLE*

Cependant les descriptions précédentes n'ont pas épuisé les différents aspects cliniques que présente l'urémie. A côté de l'urémie des néphrites aiguës et chroniques et de celle consécutive à l'oblitération progressive des uretères, il y a lieu de dire quelques mots de l'urémie par obstruction subite des mêmes conduits ou *urémie par anurie simple*. Cette obstruction équivaut à une véritable ligature des uretères et réalise chez l'homme ce que l'on obtient expérimentalement chez les animaux. Son étude nous servira dans la discussion des principales théories qui ont été émises sur la pathogénie de l'urémie.

Habituellement la suppression d'urine est provoquée par l'occlusion d'un seul uretère, alors que, depuis un temps plus ou moins long, le rein du côté opposé a cessé de fonctionner, ou, ce qui revient au même, quand il n'existe qu'un seul

rein (Merklen) [1]. Les accidents ne débutent pas au moment même où le calcul est enclavé dans l'uretère, les malades n'accusent tout d'abord aucun malaise, et c'est exceptionnellement que l'on assiste au développement d'une tumeur douloureuse occupant l'hypochondre et la fosse iliaque.

L'unique symptôme observé au début est la *suppression totale de l'urine*. Le malade en éprouve une certaine inquiétude, bien que presque toujours les besoins d'uriner soient atténués ou même supprimés complètement. Ce trouble subit de la diurèse est presque toujours attribué à une rétention d'urine, mais le cathétérisme ne ramène généralement rien. L'anurie peut durer ainsi plusieurs jours sans provoquer d'accident, on peut cependant observer quelques troubles digestifs et un peu de malaise.

Dès le quatrième ou le cinquième jour, les malades peuvent se plaindre d'éructations, de nausées; leur langue est blanche, épaisse, ils ont de la constipation et un peu de météorisme, en sorte que les fonctions digestives paraissent les premières troublées par l'anurie. Souvent, dit Merklen, les malades continuent à vaquer à leurs occupations, mais ils éprouvent une lassitude générale; leur sommeil est fréquemment interrompu, quelquefois complètement supprimé dès les premiers jours; ce sont là des symptômes légers, inconstants, qui peuvent passer inaperçus quand la guérison a lieu, c'est-à-dire quand l'uretère se désobstrue.

Les accidents réellement sérieux apparaissent le *septième* ou le *huitième* jour, dans le cas, bien entendu, où l'anurie est absolue. Cette première période ou *période de tolérance* dure donc en moyenne de sept à huit jours, cependant elle peut être beaucoup plus longue de vingt jours (J. Russell); de vingt-deux jours (Paget); de vingt-cinq jours (Rayer); de trente-sept jours (Weber). Mais alors, ou bien de courtes rémissions avec décharge urinaire viennent retarder de beaucoup l'apparition des phénomènes urémiques (Paget, Weber); ou bien, en raison de conditions spéciales les malades sont simultanément atteints d'hydronéphrose, au moins d'un côté et le réservoir constitué par le bassinet et les calices dilatés, peut, comme dans l'observation de Rayer, contenir jusqu'à 4 litres de liquide. Or, quelque imparfaite que soit cette urine, la quantité des principes extractifs qu'elle renferme peut expliquer pour quelque temps le retard des accidents urémiques.

Ce sont là des faits exceptionnels, en effet, sous l'influence de la rapide élévation de pression dans l'uretère (Hermann), la filtration urinaire est habituellement suspendue (Roberts, Merklen). L'urine étant supprimée, il n'y a pas distension du bassinet ni de l'uretère; malgré cette *anurie complète*, l'urémie ne se manifeste que tardivement. Dans une observation de Tennesson [2], elle n'apparut que le dixième jour.

Dans la *seconde période dite urémique*, on a signalé une gêne de la respiration avec sensation de barre épigastrique, mais sans altération du rythme respiratoire, des épistaxis répétées, et de l'anasarque. Roberts insiste cependant sur l'absence d'œdème dans l'anurie calculeuse, Tennesson le signale à titre de complication. Dans le relevé qu'il en a fait, Merklen a trouvé 7 observations où cet accident est signalé. Quelquefois, il s'agit d'un simple œdème des jambes, limité aux malléoles, d'autres fois, c'est une véritable anasarque avec ascite. Le

[1] Voir Merklen. *Étude sur l'anurie*. Thèse de Paris, 1881.
[2] Tennesson. Note sur l'anurie calculeuse. *Soc. méd. des hôp.*, 1879.

moment où l'œdème apparaît est variable, soit dès les premiers jours, soit à la dernière période. L'hydropisie, d'abord généralisée, peut diminuer et disparaître vers la fin de la maladie.

Certains malades ont des *transpirations* assez abondantes au début de l'anurie calculeuse; ordinairement elles sont modérées et se suppriment dans les derniers jours. La *sialorrhée* signalée par Weber ne se rencontre presque jamais, comme dans les cas de néphrites déjà signalées où il existait de la stomatite (Barié) et de la parotidite (Richardière) dépendant de l'intoxication.

Les malades s'alimentent en général jusqu'à une période assez avancée de la maladie, mais peu à peu leur estomac devient intolérant et les vomissements surviennent. Peu copieux d'habitude, ces vomissements n'en ont pas moins une valeur pronostique incontestable; ils précèdent immédiatement et accompagnent les phénomènes urémiques ultimes. Du côté de l'intestin, les deux accidents les plus fréquents sont une constipation tenace et un météorisme très prononcé, dont les malades éprouvent une grande gêne.

Deux signes appartiennent en propre, d'après Roberts, à cette forme d'empoisonnement urémique, le *rétrécissement pupillaire* et les *tressaillements dans les muscles*. Ce dernier symptôme est pour lui l'indice certain de l'urémie confirmée. Chez le malade anéanti, la langue devient sèche et noire comme celle d'un typhique, la *soif vive* [1] ne peut être satisfaite, la moindre ingestion de boisson détermine des éructations et des vomissements. Souvent aussi, les malades sont tourmentés par un hoquet continuel. La mort n'est souvent précédée d'aucun trouble intellectuel et survient sans convulsion et sans coma.

Mais souvent aussi l'intelligence est diminuée ou plutôt obscurcie, le malade est dans une sorte d'hébétude ou de demi-sommeil dans lequel il retombe quand on cesse de l'interroger. Pendant les périodes d'assoupissement, il peut présenter du délire ou des hallucinations. le faciès est anxieux et hagard, le *rétrécissement des pupilles* donne à la physionomie cet aspect étrange qui appartient aux états méningitiques et à certains empoisonnements. D'autre part, les extrémités sont agitées de *soubresauts* continuels, de *petites secousses convulsives* qui révèlent l'atteinte grave portée au système nerveux central. Les membres sont comme engourdis, quelquefois le siège de tiraillements et de crampes; le mouvement peut y être aboli en sorte que le membre semble paralysé.

Le *pouls*, lent et plein à la première période, devient faible et irrégulier; la température centrale s'abaisse (Tennesson): on a noté 36,6 le onzième jour, et 36,4 le quinzième et dernier jour de la maladie. Roberts relevait le dixième jour une température de 36,3.

La *respiration* devient quelquefois très irrégulière, lente et suspirieuse, le malade semble parfois succomber à une véritable asphyxie par paralysie des muscles respirateurs. *La mort survient en général du dixième au onzième jour* de la maladie, deux ou trois jours après l'apparition des phénomènes urémiques.

[1] Voir KLIPPEL. La soif pathologique en général et en particulier la soif brightique. *Arch. gén. de méd.*, 1900.

II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE

Parmi les lésions trouvées à l'autopsie des malades morts en pleine période d'urémie, il n'en est aucune pour ainsi dire qui lui appartienne et qui explique d'une manière satisfaisante l'ensemble des phénomènes observés. On doit faire une exception pour quelques altérations du système nerveux et de l'appareil digestif.

Dans certaines observations d'urémie compliquée de paralysies, l'*œdème cérébral* a été signalé. Pour Raymond, c'est la seule lésion qui ait quelque valeur. Elle est souvent associée à un peu d'hydropisie ventriculaire, constituant l'*apoplexie séreuse* des Anciens avec son cortège habituel de lésions. Dans les observations que nous avons relatées précédemment, les paralysies étaient attribuées à des œdèmes circonscrits ou prédominants dans certaines régions de l'encéphale (Leichtenstern, Tennesson et Chantemesse). Mais habituellement l'œdème est étendu à toute la substance cérébrale, il est diffus, les méninges elles-mêmes sont imbibées de sérosité.

Cette infiltration a été observée aussi bien dans l'urémie comateuse que dans l'urémie convulsive; aussi Traube et Rosenstein ont étayé sur ces lésions la théorie mécanique de l'urémie. Cependant, à la suite des accès convulsifs, il est plus fréquent de trouver *de la congestion* des méninges et du cerveau (Frerichs, L. Monod). Ces altérations, de même que les ecchymoses sous-arachnoïdiennes, sont plutôt considérées comme des effets de l'éclampsie que comme leur cause.

Quant *aux lésions intestinales*, elles sont celles que Treitz a décrites en 1859. Bright, Malmsten, Gregory, Christison, Christenson, Rayer les avaient mentionnées, depuis Martin Solon et Luton, ce dernier presque en même temps que Treitz, avaient publié des faits analogues. L'estomac est simplement congestionné et finement vascularisé, rarement ramolli ou ulcéré. Dans l'intestin, Treitz décrit trois degrés de lésions; dans le premier, *blennorrhée chronique*, la muqueuse est décolorée et recouverte de mucosités visqueuses et adhérentes; dans le second, il s'agit d'un *catarrhe chronique avec hyperémie*; dans le troisième, *hydrorrhée*, la muqueuse intestinale est comme lavée, épaissie et œdémateuse.

L'intestin contient un liquide jaune ou verdâtre de réaction alcaline présentant une forte odeur ammoniacale, c'est à ce liquide que Treitz attribue les *ulcérations*. Elles succèdent à des eschares comparables à celles que l'on produirait avec une cautérisation énergique. Leur siège habituel est la partie inférieure du gros intestin; quelquefois la dernière portion de l'iléon est également prise. La *perforation* [1] et la *gangrène* sont parmi leurs terminaisons possibles, elles entraînent presque constamment la mort, en cas de guérison les ulcérations se détergent, leur périphérie, vascularisée au début, pâlit, et quelque temps après on trouve à leur place une cicatrice ardoisée. Le rétrécissement de l'intestin dont parle Bartels est une complication des plus rares.

[1] BARBE. *Des perforations de l'intestin.* Th. Paris, 1895.

L'urémie étant manifestement le résultat d'une intoxication, on pouvait espérer trouver dans le sang le corps du délit ou tout au moins la preuve d'une modification profonde de nature à éclairer la pathogénie des accidents observés pendant la vie, nous n'avons cependant sur ce sujet que des notions bien imparfaites.

Rayer avait remarqué que le sang était moins rouge, Frerichs signale sa couleur violacée, tous deux ont noté que la coagulation se faisait mal après la saignée, Bartels avait constaté une *diminution de la densité du sérum* en rapport avec l'hydrémie considérée alors comme très importante.

Les recherches chimiques ont surtout porté sur l'*urée*. Même en tenant compte de sa quantité physiologique dans le sang 0,010 à 0,014 pour 100 et de ce fait que sous l'influence de l'alimentation et pendant la période digestive elle peut tripler (Picard) ou quadrupler (Quinquaud, Gréhant), il n'en est pas moins vrai que les analyses ont donné des résultats assez satisfaisants. Picard sur 11 cas a trouvé une proportion d'urée variant de 0,128 à 0,15; Debove et Dreyfous au vingtième jour d'une anurie donnent le chiffre énorme de 4 grammes d'urée par litre de sang. Ce chiffre peut être accepté comme exact puisque de son côté Quinquaud, pour la même quantité de sang, a dosé le jour de la mort 4 gr. 755 d'urée.

L'urée a été retrouvée dans les matières vomies (Juventus), dans l'expectoration des urémiques ou dans leur salive. Dans ce liquide, Fleischer a trouvé une proportion variant de 0,30 à 0,40 par jour. Debove et Dreyfous, à la suite d'une injection de pilocarpine, obtinrent 400 grammes de salive contenant 2 grammes d'urée, soit 5 grammes pour 1000. Ces observations seraient instructives si elles donnaient par l'urée une échelle exacte de la proportion des autres substances retenues dans le sang, mais on ne peut, sur ce point spécial, les utiliser. D'abord, dans certains faits d'urémie, la proportion peut être normale ou minime, et ce qui est vrai pour l'urée peut ne pas être exact pour les autres substances excrémentitielles possédant une puissance toxique considérable. D'autre part, l'innocuité de l'urée est parfaitement établie.

Malgré de nombreuses recherches, on ne sait rien de précis sur le *carbonate d'ammoniaque*, dont le sang contient des traces à l'état normal (Picard, Cl. Bernard), Spiegelberg, Oppolzer, Litzmann et Braun l'ont trouvé en excès, Bartels n'a obtenu que des résultats négatifs. Pour les *substances extractives* prises en masse, Schottin, Hoppe-Seyler et Chalvet ont signalé leur augmentation.

Enfin, Cuffer pense avoir établi que dans le mal de Bright, les globules rouges sont beaucoup moins nombreux, et que surtout, devenus résistants et inertes, ils ne se laissent plus pénétrer par l'oxygène. Ces altérations globulaires seraient consécutives à la rétention dans le sang de la créatine et du carbonate d'ammoniaque. Les mêmes altérations des globules ont été attribuées depuis aux sels de potasse (Feltz et Ritter).

Un fait important à signaler, c'est que le *sérum acquiert parfois dans l'urémie une puissance toxique remarquable.*

Pathogénie. — En parcourant les théories qui ont été proposées pour expliquer les différentes modalités de l'urémie, ce qui frappe tout d'abord, c'est l'exclusivisme avec lequel on a, pendant si longtemps, cherché dans le sang une

substance toxique capable de produire à *elle seule* l'ensemble des phénomènes observés. Cependant, la *clinique démontrait que l'empoisonnement était complexe*, et que, parmi les substances retenues, plusieurs pouvaient revendiquer une part dans la succession des accidents qui précèdent la mort.

Avant les importants travaux de Feltz et Ritter, de Bouchard, Schottin est le seul qui ait envisagé les côtés multiples du problème à résoudre. Lecorché et Talamon ont très justement fait remarquer que la théorie de Schottin était une théorie générale et qu'elle ne se résumait pas, comme on l'a répété, dans la *créatinémie*. Il suffira de signaler les plus importantes de ces doctrines, les théories secondaires de Bence Jones incriminant l'acide oxalique et de Thudicum n'accordant d'influence qu'à l'*urochrome* ayant perdu tout crédit.

1. THÉORIE DE TRAUBE — ŒDÈME CÉRÉBRAL

La plus simple de toutes est la théorie de l'*œdème cérébral*, soutenue d'abord par Owen Rees et développée par Traube. C'est là une théorie véritablement mécanique : pour ces deux auteurs, l'hydrémie favorise les hydropisies; l'hypertrophie du ventricule gauche, toujours constante d'après Traube, élève la pression dans les artères et occasionne les transsudations.

Le cerveau n'échappe pas à cette inondation séreuse, et, suivant que l'œdème occupe les circonvolutions ou la protubérance, on observe le coma ou les convulsions. Les deux symptômes sont associés quand la lésion est répartie sur le cerveau et sur le bulbe. Sous la double action de l'épanchement séreux et de l'élévation de la tension artérielle, les vaisseaux cérébraux et bulbaires sont comprimés, d'où l'anémie consécutive des régions atteintes et l'apparition des accidents.

Il est presque inutile de rappeler que les autopsies ne vérifient pas cette manière de voir. L'œdème cérébral, de l'aveu de Frerichs, manque souvent ou est à peine marqué, à plus forte raison l'hydropisie ventriculaire. D'ailleurs, au point de vue physiologique, la théorie de Traube est inexacte; les conditions des hydropisies sont tout autres; pour qu'elles se produisent, la tension artérielle doit être non pas exagérée, mais amoindrie.

Les expériences instituées en vue de vérifier les assertions de Traube sont restées sans résultat; elles sont passibles des objections les plus graves, tant à cause du mode opératoire employé que des résultats obtenus. Rommelære, Feltz et Ritter surtout, dans des recherches bien conduites, ont réfuté les travaux de P. Munk et montré que chez le chien on pouvait injecter de l'*eau distillée* jusqu'à concurrence du quinzième du poids de l'animal sans provoquer d'autres accidents que la polyurie, une albuminurie légère et la présence dans les urines de la matière colorante de la bile. Quand on pousse l'injection plus loin, on détermine des altérations du sang que les auteurs auraient évitées si, au lieu d'employer l'eau distillée, ils s'étaient servis d'un sérum artificiel. Il faut que l'injection soit massive et corresponde au cinquième du poids de l'animal pour que la mort soit immédiate. En tout cas, dans ces expériences, jamais l'œdème cérébral n'a été observé, pas plus que les symptômes semblables à ceux de l'urémie.

Il ne faudrait pas, malgré cela, nier la possibilité d'un œdème cérébral cir-

conscrit ou même généralisé, puisqu'on l'a noté dans l'urémie *scarlatineuse*. Dans ces conditions le malade présente des hydropisies multiples, l'infiltration des méninges en particulier.

Mais, comme à mesure que se développe l'œdème cérébral, il y a suppression presque absolue des urines, il est toujours permis d'hésiter sur la cause réelle des accidents et l'on peut invoquer avec toute vraisemblance la seule action de l'empoisonnement urémique. Nous devons faire remarquer, en effet, que les méninges et la pulpe cérébrale sont souvent infiltrées de sérosité dans plusieurs affections où cette lésion est certainement secondaire et accessoire, dans le *delirium tremens*, par exemple. Pour expliquer la production de l'attaque et la période comateuse terminale, la seule modification des éléments nerveux par l'intoxication alcoolique paraît suffire.

2. Théorie de l'urémie proprement dite (Wilson) — Rétention d'urée

En énumérant les altérations du sang qui avaient été observées au cours de l'urémie, nous avons dit qu'à plusieurs reprises on avait trouvé par l'analyse chimique une proportion considérable d'urée. Il était donc logique d'attribuer à cette substance un rôle efficace dans la production des troubles urémiques.

Précédés par Bostock et Christison qui en avaient fait la constatation dans le sang des malades, Prévost et Dumas, dès 1821, confirmèrent les résultats de leurs devanciers par l'examen du sérum à la suite de l'extirpation du rein chez les animaux. Wilson (1833) fit de la présence de l'urée la seule cause des troubles nerveux. Il semblait dans le vrai, puisque l'urée fut retrouvée depuis dans divers épanchements et plusieurs liquides de sécrétion à mesure qu'elle diminuait dans l'urine.

Mais, de nouvelles observations démontrèrent bientôt que l'urée faisait parfois défaut dans les formes les plus graves d'urémie ou du moins qu'elle était en proportion normale (Wurtz et Berthelot) et qu'inversement l'urée pouvait être en quantité considérable dans le sang, les troubles nerveux faisant défaut (Owen Rees, Frerichs).

L'expérimentation semble avoir porté le dernier coup à cette théorie. Après les résultats négatifs de Cl. Bernard, Feltz et Ritter, Cuffer, Richet, Moutard-Martin, Snyers de Liège, les expériences de Fleischer de Wiesbaden (1885) ont démontré qu'à dose considérable l'urée ne pouvait pas être considérée comme un poison. A la dose de 200 grammes par ingestion directe dans l'estomac, de 80 à 90 grammes par injection intraveineuse, de 100 grammes dans la cavité péritonéale, elle a constamment provoqué une forte diurèse sans déterminer le moindre trouble.

Les expériences de Gréhant et Quinquaud (injection dans les veines) démontrent seulement qu'à *dose très élevée* l'urée détermine un abaissement de température et un ralentissement du mouvement nutritif en diminuant les oxydations et la quantité de l'acide carbonique exhalé. Bouchard est arrivé à des conclusions analogues ; pour tuer les animaux il faut injecter 10 fois plus d'urée qu'on n'en trouve chez les urémiques, l'urée n'agit qu'à dose massive en entravant la nutrition. Même à dose forte elle est, comme le conclut Fleischer, un diurétique puissant.

3. THÉORIE DE FRERICHS — AMMONIÉMIE

Cette théorie dérive de la précédente. L'urée pour Frerichs n'a pas par elle-même de propriétés nuisibles; elle ne devient dangereuse que si, par l'action d'un ferment particulier, elle se transforme dans le sang en *carbonate d'ammoniaque.*

Les expériences de Spiegelberg, Heidenhain, Petroff, semblèrent tout d'abord favorables à la théorie de Frerichs. Mais Cl. Bernard et Picard démontrèrent que le carbonate d'ammoniaque existe à l'état normal dans le sang; Oppler, Zalesky, Kühne, Strauch, Rosenstein, établirent que dans le sang des urémiques les quantités de carbonate d'ammoniaque étaient minimes. Or, on sait depuis Cl. Bernard que le carbonate d'ammoniaque n'est toxique qu'à des doses très élevées. Feltz et Ritter ne croient pas que de pareilles doses puissent jamais se trouver dans le sang. Rommelære et Bartels contestent l'influence fâcheuse du carbonate d'ammoniaque et surtout son rôle pathogénique dans la production de l'urémie.

Cependant, en France, Cuffer dit avoir obtenu, par l'injection de carbonate d'ammoniaque, des symptômes graves et la respiration de Cheyne-Stokes.

De même, Demjankow de Saint-Pétersbourg prétend, contrairement à Feltz et Ritter, avoir observé des accidents analogues à ceux de l'urémie par l'injection simultanée dans le sang d'urée et d'un ferment capable de la transformer. Ce ferment est le *micrococcus ureæ* de Van Tieghem. On ne l'a d'ailleurs jamais isolé dans le sang, de telle sorte que cette théorie ne repose sur aucune base sérieuse.

Quant à l'expiration ammoniacale, elle ne saurait être mise en doute dans un grand nombre de circonstances, mais elle n'a plus aujourd'hui aucune valeur depuis qu'il est établi que l'urée s'élimine par les vomissements ou la salive et qu'elle peut être décomposée dans les premières parties du tube digestif par le ferment de Pasteur et Van Tieghem, ou par d'autres microbes réducteurs.

4. THÉORIE DE TREITZ — EMPOISONNEMENT PAR LE CARBONATE D'AMMONIAQUE

C'est en s'appuyant sur la décomposition de l'urée au niveau de l'estomac et de l'intestin par les divers ferments contenus dans le tube digestif, que Treitz a soutenu qu'il y avait *résorption* du *carbonate d'ammoniaque* ainsi produit, surtout à partir du moment où les lésions intestinales étaient constituées. L'élimination de l'urée n'est pas contestable, sa transformation ammoniacale dans la bouche, l'estomac et l'intestin est admise par bien des auteurs, mais la résorption du carbonate d'ammoniaque est problématique. La critique faite à la théorie de Frerichs est applicable à celle de Treitz: de plus, le passage dans le sang d'une certaine quantité de sel ammoniacal n'implique en rien qu'il s'y trouve jamais à dose toxique.

Les auteurs italiens (1) accordent une certaine importance aux expériences de

(1) Voir Bozzolo. *Congrès de méd. int. de Rome*, 1889.

Landois [1] faisant agir directement les substances extractives sur les centres nerveux ; parmi les plus toxiques, se trouverait justement le *carbonate d'ammoniaque*.

Ils donnent non moins d'importance aux travaux de Massen, Pawlow, Hahn et Nencki [2] qui séparent le foie de la circulation porte par la fistule d'Eck en mettant la veine porte en communication avec la veine cave. Peu de temps après l'opération surviennent de la somnolence, des convulsions et la mort, attribuée par Nencki et Hahn, à l'acide carbonique trouvé en abondance dans les urines, acide qui serait transformé, suivant eux, à l'état normal en urée par le foie. On peut faire à cette théorie cette objection capitale que dans la plupart des observations d'urémie par lésion rénale, le foie est indemne et que, sauf dans des circonstances tout à fait exceptionnelles, on ne rencontre pas en clinique de suppression de la circulation porte correspondant aux expériences précédentes.

5. THÉORIE DE SCHOTTIN, VOIT, CHALVET
ENCOMBREMENT DES TISSUS — ARRÊT DES ÉCHANGES

La théorie de Schottin, dite de la *créatinémie* (Jaccoud), vise non seulement le fait de la rétention dans le sang de produits qui, à l'état normal, doivent être éliminés par le rein, des matières extractives en particulier, mais encore les modifications nutritives profondes qui résultent au sein des organes de combustions organiques incomplètes. Ce serait même là, pour Schottin, le point de départ des phénomènes observés.

Dans l'urémie, dit-il, l'alcalinité du sang nécessaire à l'oxydation complète des substances azotées est notablement inférieure à l'alcalinité normale. Aussi, des produits d'oxydation imparfaite, la créatine, la créatinine, la leucine, la tyrosine et *toute la série des matières extractives encombrent les tissus en même temps que les phénomènes d'assimilation et surtout d'exosmose sont ralentis.* L'encombrement va sans cesse en augmentant, le rein ne peut suffire à l'élimination des substances retenues dans les organes par perturbation des actes nutritifs, et l'urémie en est la conséquence.

Ainsi, pour Schottin, de même que pour Oppler et Perls, les phénomènes de l'urémie ne dépendent pas d'une simple intoxication par les produits non éliminés, mais d'une modification intime des tissus qui l'accompagne ou la précède. L'arrêt de tous les actes de la nutrition et la suppression des échanges sont également pour Voit le phénomène primordial de l'enchaînement des symptômes que nous constatons dans l'urémie.

Pour Oppler et Perls de même que pour Schottin, les accidents nerveux de l'urémie ne sont pas l'effet de l'action toxique d'un des éléments de l'urine retenus dans le sang, ou le résultat d'une décomposition comme celle de l'urée en carbonate d'ammoniaque, mais la conséquence d'une altération chimique de la substance nerveuse.

On ne peut reprocher à la théorie de Schottin d'être exclusive, elle paraît inattaquable dans l'énoncé de ses principales propositions, mais l'auteur, on le reconnaîtra de suite, ne tient pas un compte suffisant de la lésion rénale. Il est

(1) *Die Urämie*. Wien, 1889.
(2) V. Massen, J. Pawlow, M. Hahn, M. Nencki. *Arch. des sciences biol.*, Pétersbourg, 1891.

possible, en un mot, que l'empoisonnement urémique soit le résultat d'un encombrement des tissus par suppression des échanges, au moins autant que le fait d'une résorption de produits déversés dans le sang et non éliminés par l'urine, mais le point de départ de cet arrêt dans les échanges n'en est pas moins l'insuffisance rénale.

6. Théorie de Feltz et Ritter — intoxication par les sels de potasse

Feltz et Ritter dans leur important mémoire ont démontré que l'une quelconque des matières extractives peut être injectée dans le sang à doses considérables sans déterminer du côté du tube digestif, ou des centres nerveux, de troubles appréciables. Ils ont répété l'expérience pour l'urée, l'acide urique, les urates, l'acide hippurique, les hippurates, la créatine, les sels de créatinine, la leucine, la tyrosine, la guanine, la xanthine, l'hypoxanthine, la taurine. On peut injecter l'une de ces substances *à la dose qui représente le taux de son élimination dans l'urine pendant trois jours consécutifs* sans obtenir aucun accident; *la ligature préalable des uretères* chez les animaux en expérience ne modifie en rien la marche habituelle des symptômes urémiques.

L'injection en bloc de ces substances donne le même résultat. Mais, d'autre part, répétant les expériences de Vauquelin et Ségalas (1822), en injectant au chien l'urine fraîche de l'homme, ils conclurent comme eux que l'urine était un poison des plus violents. Contrairement à Gaspard, Courten et Frerichs, ils établirent que la mort n'était pas due à l'action mécanique de l'urine sur le sang, mais aux matières qu'elle tient en dissolution.

Pour obtenir la mort rapide chez le chien, il faut injecter *jusqu'au quinzième* du poids de l'animal; la quantité d'urine introduite représente ainsi à peu près le volume des urines sécrétées par l'animal en trois jours. Or, si à l'exemple de Prévost et Dumas, Vauquelin et Ségalas, on *lie les vaisseaux du rein* chez le chien pour supprimer la sécrétion urinaire, on voit, *quelques heures* après l'opération, survenir des vomissements abondants et des selles nombreuses, et *vers la fin du troisième jour* apparaître les convulsions et le coma.

Le pouls devient irrégulier, petit, fréquent, la respiration inégale, suspirieuse et la température baisse d'une façon constante jusqu'à la mort. Donc, une quantité d'urine équivalente à celle excrétée par les animaux en trois jours, mais injectée rapidement dans le sang, suffit pour amener coup sur coup les vomissements, un abaissement sensible de la température, des troubles cardiaques et respiratoires; enfin des crises convulsives tétaniformes plus ou moins violentes.

Ainsi, *l'urine totale est toxique et l'ensemble des matières extractives toutes d'origine organique est inoffensif.* Si, par contre, on introduit dans le sang la quantité totale des *sels minéraux* contenus dans les urines pendant trois jours, on reproduit exactement les mêmes phénomènes qu'en agissant avec les urines fraîches normales, ou fortement concentrées par des congélations successives. Or, l'essai des divers sels, entrant dans la composition des éléments minéraux de l'urine, a montré à Feltz et Ritter que les *sels potassiques* sont seuls toxiques. Si l'on injecte ces sels dans la proportion de 20 centigrammes par kilogramme d'animal en les dissolvant dans l'eau distillée, on obtient les mêmes accidents qu'avec les urines fraîches.

La dilution de ces sels dans l'eau est préparée de façon à être au même degré que dans l'urine; la toxicité de ces sels varie d'ailleurs suivant qu'on emploie le *phosphate*, le *sulfate* ou le *chlorure de potassium. Ce dernier sel est le plus actif.*

A la suite de la ligature des uretères, les mêmes auteurs analysant le sang de la veine jugulaire ont constaté, dans les trois jours précédant l'apparition des phénomènes urémiques, une augmentation des sels alcalins et en particulier des sels de potasse. Schottin et Voit, on le sait, avaient déjà pressenti l'importance de ces sels dans l'urémie. Pour Feltz et Ritter, ils agiraient soit en diminuant le pouvoir d'absorption de l'oxygène, soit plus vraisemblablement en se fixant sur les éléments anatomiques dans lesquels ils arrêteraient les échanges moléculaires indispensables à leur fonctionnement régulier.

Astachewsky, Bouchard, Rovighi [1], d'Espine de Genève, ont confirmé cette action toxique des sels de potasse; Horbaczewski et Snyers l'ont contestée; Lecorché et Talamon rapportent deux observations où l'excès de potasse était manifeste, soit dans le sang total, soit dans le sérum analysé séparément. Il n'y eut pas d'ailleurs de convulsions, mais un coma progressif.

7. THÉORIE DE BOUCHARD — DOCTRINE DES POISONS MULTIPLES

La valeur des expériences précédentes ne saurait être mise en doute, mais les conclusions que Feltz et Ritter en tirent paraissent trop absolues. Bouchard, dans une série de recherches du plus haut intérêt, après avoir contrôlé les faits énoncés par Feltz et Ritter et constaté en particulier le rôle toxique indéniable des sels de potasse, se déclare partisan convaincu d'un *empoisonnement complexe* dont on trouve les éléments principaux non seulement dans la *désassimilation incessante* des éléments anatomiques, mais encore dans l'*alimentation*, dans les *putréfactions intestinales* et la *sécrétion biliaire*.

1° L'alimentation introduit à la fois dans l'économie les sels de potasse et les substances organiques dont les résidus deviennent dans l'intestin la proie des ferments putrides.

2° La désassimilation incessante des éléments anatomiques met en circulation, outre les déchets organiques, une notable proportion de sels de potasse.

3° La bile doit sa toxicité énergique pour la plus grande part à sa matière colorante et accessoirement aux sels biliaires.

4° Les putréfactions intestinales donnent naissance à des alcaloïdes et à une série de corps toxiques *ptomaïnes*, *leucomaïnes*, qui, normalement éliminés par les urines, s'accumulent et contribuent à la production des phénomènes urémiques quand le rein devient plus ou moins imperméable. Tous ces accidents s'aggravent à plus forte raison lorsque le foie est malade et ne remplit plus, vis-à-vis de l'économie, son rôle d'organe destructeur des poisons.

L'alimentation viciée, le surmenage, les maladies accidentelles (pneumonie, érysipèle, fièvre typhoïde, choléra, impaludisme), modifient la toxicité urinaire par l'apport de toxiques particuliers. Les infections ou intoxications portant en même temps sur le foie et les reins déterminent l'*urémie hépatique* (Debove) ou mieux une véritable *toxémie hépato-rénale* (Chauffard).

En somme, dans nos organes et nos tissus sont incessamment formés des poi-

[1] Rovighi. I Sali di potassio nella genesi dell' uremia; *Revista clin. di Bologna*, 1885.

sons qui doivent être éliminés par les différents émonctoires, et surtout les urines. Si cette élimination se trouve suspendue l'urémie se produit. Suivant Bouchard, l'homme fabriquerait en deux jours et quatre heures la quantité de poison nécessaire pour l'intoxiquer.

La quantité d'urine suffisante pour tuer un kilogramme de matière vivante, dite *urotoxie*, est environ de 45 centimètres cubes d'urine d'un homme en bonne santé. Cette puissance toxique des urines varie d'ailleurs : *les urines de la veille sont moins toxiques et narcotiques; celles du sommeil et des premières heures de la journée sont plus toxiques et convulsivantes.* On trouve aussi de grandes variations, et cela se conçoit, si les urines sont diluées par des boissons abondantes ou concentrées par la fièvre.

Les substances toxiques de l'urine normale sont très nombreuses. Bouchard en a séparé *sept*, y compris l'urée qui est *diurétique*; des six autres une seule est de nature inorganique, c'est la potasse, elle aurait des propriétés *convulsivantes*, fait contesté par Lecorché et Talamon. Parmi les cinq dernières substances toxiques l'une serait *narcotique*, la seconde *sialogène*, une troisième *convulsivante*, une quatrième *agirait sur la pupille en la contractant*, et la cinquième produirait *un abaissement de température.*

D'autre part, quand on évapore à siccité une quantité donnée d'urine et qu'on soumet le *résidu* sec à l'action de l'alcool absolu, puis à l'action de l'eau, on obtient deux solutions dont la première (alcoolique) contient les substances qui provoquent la *somnolence*, le *coma*, la *salivation*; la seconde (aqueuse) les matières qui déterminent le *myosis*, les *convulsions* et l'*abaissement de la température.* Mais tous ces corps sont très incomplètement isolés, et il est impossible de rien conclure de décisif à leur sujet[1].

Ce qui donne plus de poids aux expériences de Bouchard, c'est que si, par contre-épreuve, on injecte à des animaux l'urine de malades en pleine urémie, cette urine a perdu sa toxicité normale, elle est quelquefois moins toxique que l'eau distillée[2] et n'agit que par sa masse. Des expériences récentes de Dieulafoy, répétées bien souvent depuis, confirment l'innocuité des urines brightiques en injection intraveineuse, la contraction pupillaire ne se produit plus. Cette toxicité est d'autant moins élevée que les phénomènes urémiques sont plus prononcés.

On pourra remarquer que parmi les sept substances, dont parle Bouchard, deux sont seules définies au point de vue chimique, l'urée et la potasse; les autres sont encore ignorées. Il n'en est pas moins vrai que ces expériences complètent heureusement les recherches de Feltz et Ritter, car elles démontrent que dans l'urémie, il ne faut pas incriminer seulement l'arrêt primitif de la nutrition et des échanges, comme l'ont soutenu Schottin, Voit, Oppler et Perls.

Sans doute on doit en tenir compte, ainsi que l'ont bien compris Chalvet et Vulpian, mais il convient de mettre au premier rang, comme l'a fait Bouchard, l'intoxication par les poisons contenus dans l'urine.

A l'action nuisible des substances véritablement toxiques vient bientôt se

(1) Pour plus de détails voir CHARRIN. Poisons de l'organisme. *Encycl. Léauté*, 1893.

(2) Il est presque superflu de rappeler que l'eau distillée, injectée dans le sang à dose suffisante, provoque la dissolution des globules rouges, la précipitation de la fibrine et la production d'embolies.

joindre l'influence perturbatrice des matières excrémentitielles dont la stagnation dans les cellules et les humeurs entrave et probablement annihile les forces osmotiques et les échanges moléculaires. Il est donc difficile de savoir, à partir d'un certain moment, *quelle part il faut exactement attribuer aux poisons dans la succession des phénomènes et quelle autre à la suppression des fonctions organiques*. La recherche des substances retenues dans les organes fournira sans doute un jour quelque éclaircissement sur cette question complexe.

En tout cas, il nous paraît dès aujourd'hui possible de comprendre les différentes modalités cliniques de l'urémie. Il est vraisemblable que, dans cet empoisonnement, on voit se produire ce que l'on observe dans les différentes intoxications, suivant les doses du poison et suivant la rapidité avec laquelle elles ont été introduites. Ces deux conditions, vérifiées chez les animaux, sont démontrées chez l'homme par les différences cliniques qui séparent l'*urémie par anurie calculeuse* de l'*urémie par cancer utérin*, ou *par néphrite chronique*.

Dans le premier cas, les accidents se développent au milieu d'une santé parfaite. Les organes continuent à fonctionner normalement, jusqu'au jour où la période d'urémie se manifeste. Chez l'homme, comme chez les animaux, les symptômes d'élimination supplémentaire se suppriment rapidement, les vomissements des premiers jours cessent bientôt pour faire place à une succession de troubles qui aboutissent à un anéantissement complet. Les tissus soumis à cet empoisonnement intensif ne peuvent s'adapter à ces conditions nouvelles d'existence et les troubles les plus graves, particulièrement du côté du système nerveux, surviennent après une résistance qui est sensiblement la même dans chaque espèce animale, *trois jours* chez le lapin et le chien, *dix à onze jours* chez l'homme.

Dans tous les cas au contraire, où les fonctions du rein se suppriment peu à peu, où l'*urémie s'installe lentement*, l'économie s'habitue à ce nouvel état de choses, les organes fonctionnent sans doute moins bien, mais il existe des périodes de répit pendant lesquelles les éliminations supplémentaires par l'estomac, la peau, le poumon, les glandes salivaires, peuvent, dans une certaine mesure, contre-balancer les effets désastreux de la rétention des produits toxiques. Le rôle vicariant de ces organes s'épuise malgré tout, et lorsque l'urémie terminale apparaît l'organisme est déjà complètement épuisé par des crises antérieures.

Des complications sont survenues ou surviennent qui apportent leur contingent de troubles dans le tableau clinique déjà si rempli, et rendent l'analyse symptomatique singulièrement difficile. Par contre, dans beaucoup d'atrophies rénales, la *période de compensation* peut passer inaperçue, et soit qu'au dernier moment des poisons d'une puissance extrême se produisent dans l'organisme, soit que le système nerveux se trouve dans un état d'inhibition tout spécial, la mort survient brusquement, comme dans une syncope.

Dans beaucoup d'empoisonnements il en est ainsi. Si l'on en excepte les convulsions, ce sont presque toujours aussi les *mêmes* symptômes que l'on observe dans l'urémie terminale des néphrites. Il n'est d'ailleurs nullement prouvé que les phénomènes convulsifs soient constamment en rapport avec la présence d'un poison spécial.

[BRAULT.]

D'après ce que nous avons dit à propos des formes cliniques de l'urémie, les décharges nerveuses semblent souvent en relation avec des idiosyncrasies que l'âge, le sexe, le tempérament des malades, et, dans certains cas, la rapidité de l'empoisonnement expliquent beaucoup mieux que l'intervention d'une substance faisant partie du groupe des poisons urinaires. On ne comprendrait pas, s'il en était autrement, pourquoi l'éclampsie ne serait pas plus fréquemment observée et les formes comateuses si communes.

Nous croyons aussi que les convulsions sont des manifestations nerveuses de l'empoisonnement urémique pour la production desquelles il n'est nul besoin de supposer une lésion matérielle des centres, en particulier l'œdème dont Lecorché et Talamon font une conséquence de l'asthénie cardio-vasculaire [1] ou des lésions plus fines de la pulpe cérébrale signalées par Marinesco [2].

La pathogénie de l'urémie ne sera véritablement élucidée que le jour où l'on parviendra à isoler les substances toxiques dont l'action combinée est à n'en pas douter la cause première des accidents. Quoi qu'on en ait dit, la *toxémie rénale* est indiscutable, mais le mécanisme des multiples expressions symptomatiques qu'elle revêt nous échappe encore.

Pendant longtemps on crut pouvoir extraire les poisons du sang comme on l'avait fait pour l'urée. A défaut de cette démonstration il sembla que par un moyen détourné on pouvait arriver à la solution désirée en déterminant par exemple le *coefficient de toxicité* du sérum. Mais, nous le savons, les résultats n'ont pas été concordants.

La *cryoscopie* appliquée au sérum, tout en ayant fourni des renseignements assez exacts, s'est trouvée maintes fois aussi en défaut.

Comment expliquer ces irrégularités, les faits suivants vont nous le faire entrevoir. Achard et Lœper [3] ont montré que si l'on pratique chez le chien et le lapin la *ligature des uretères*, on peut constater que des substances introduites directement dans le sang (bleu de méthylène, chlorures, ferrocyanure et sulfocyanure de potassium) n'y persistent pas en totalité.

Si, trois ou quatre heures après l'injection de la substance expérimentée, on fait une prise de sang pour l'analyse, on retrouve à peine la *moitié* ou le *tiers* de la quantité introduite, et cependant lorsqu'on lève l'obstacle en déliant les uretères, on peut doser au bout de quelque temps dans l'urine la *totalité de la substance*. Ces expériences paraissent établir que le sang se débarrasse momentanément d'une partie des produits injectés.

Dans quels tissus et dans quels organes se produit la rétention? C'est ce que l'expérience n'a pu préciser jusqu'à ce jour. Mais, déjà, par ces premières tentatives on peut juger de la rapidité avec laquelle une substance introduite dans le sang disparaît de la circulation pour y revenir aussitôt que les conditions favorables à son élimination se trouvent assurées. Ces expériences permettraient d'expliquer les cas en apparence paradoxaux d'*urémie confirmée où le sang était hypotoxique* et *hypoconcentré*.

En somme, il ne faut pas s'attendre à retrouver dans le sang de tous les urémiques, ni l'urée en excès donnant l'échelle de la rétention, ni les véritables poisons urinaires. Où se trouvent ces poisons pendant la période urémique? Et, lorsque le rein vient à être désobstrué, comment sont-ils repris par la circulation?

(1) Pour le traitement de l'urémie, voir plus loin Traitement des néphrites (chap. XV).
(2) MARINESCO. *Presse méd.*, 1897.
(3) ACHARD et LŒPER. Le mécanisme régulateur de la composition du sang. *Soc. de biol.*, 1901.

Nous savons déjà que certains milieux paraissent retenir les poisons. Ainsi Castaigne[1] a observé quatre *cas d'urémie* où le bleu de méthylène et l'iodure de potassium avaient passé dans le liquide céphalo-rachidien. Il est vrai qu'il était hypotonique 0,50 par rapport au sérum, alors que dans la majorité des faits il serait *hypertonique* puisque dans 15 cas, Widal l'aurait vu osciller comme *point cryoscopique* entre 0,60 et 0,71. Ajoutons que le liquide céphalo-rachidien, inoffensif à l'état normal, s'est montré, dans les expériences de Castaigne, toxique à la dose *d'un quart de centimètre cube* injecté dans le cerveau d'un cobaye. La mort survenait dans un délai de 10 à 20 heures. Le liquide céphalo-rachidien est-il pareillement toxique dans tous les cas d'urémie nerveuse?

La constatation de la toxicité faite sur ce liquide s'applique-t-elle aux sérosités et aux transsudats des œdèmes? S'il en était ainsi, on comprendrait le danger qu'il y aurait à mettre les sérosités œdémateuses trop vite en mouvement par une thérapeutique inopportune.

CHAPITRE VIII

DE L'HÉMATURIE

L'excrétion simultanée et le mélange plus ou moins intime du sang et de l'urine constituent l'*hématurie.*

Ce mélange s'effectue dans des circonstances tellement nombreuses, que par lui-même il n'a aucune valeur. Il est donc de toute nécessité de s'enquérir avec soin de sa provenance et de rechercher par l'examen des organes, rein, bassinet, uretère, vessie, urètre, quelle en est l'origine. Les circonstances qui ont précédé l'hématurie, les symptômes constatés au moment où elle se produit, les renseignements pris auprès des malades, suffisent, dans presque tous les cas, à établir le diagnostic.

Contrairement à l'albuminurie, l'hématurie est un symptôme beaucoup plus fréquemment lié aux maladies des voies d'excrétion de l'urine qu'aux altérations du rein lui-même; la pathogénie vésicale absorbe à elle seule la plus grande partie de son histoire, mais cette question offre, au point de vue médical, une telle importance, qu'elle ne doit pas être omise.

Dans les *néoplasmes du rein* l'hématurie s'observe avec des caractères spéciaux; au cours des néphrites aiguës et chroniques, elle n'apparaît en général qu'à titre de symptôme passager.

La présence du sang dans les urines accompagne également les formes hémorragiques des maladies générales, sans qu'il y ait d'ailleurs, au moment où elles se produisent, aucune erreur possible dans l'interprétation pathogénique.

ASPECT DES URINES

Le diagnostic de l'hématurie n'offre pas de sérieuses difficultés. Il est bien peu d'urines qui puissent par leur aspect simuler la coloration que le sang lui

(1) CASTAIGNE. Perméabilité méningée dans l'urémie nerveuse. *Soc. de biol.*, novembre 1900.

communique même dans les conditions où il est le plus altéré. Néanmoins, il est bon d'être prévenu que le passage de certains médicaments donne à l'urine, soit immédiatement après son émission, soit après un séjour plus ou moins prolongé au contact de l'air, une teinte rougeâtre, rosée, brune ou noire, rappelant la gamme des couleurs produites par le sang à différents degrés de dilution.

On connaît depuis longtemps les modifications produites par la *rhubarbe*, le *séné*, et le *semen-contra*. Depuis l'emploi de l'*acide phénique* et du *salol*, on est familiarisé avec la teinte grisâtre ou noirâtre de l'urine ressemblant à une solution d'encre de Chine, cette coloration s'accentuant quelques heures après la miction. Virchow a signalé une transformation du même genre dans les urines des malades atteints de *sarcome mélanique*, sans que l'examen microscopique y fît découvrir d'éléments figurés. Les urines abandonnées à l'air libre s'assombrissent, et présentent dès le lendemain une teinte très foncée.

Ces causes d'erreur sont facilement éliminées, puisque, pour l'action des médicaments, l'interrogatoire permet de trouver immédiatement l'explication de changements aussi notables.

Les urines colorées *par la bile* ont toujours un reflet verdâtre assez prononcé; si elles paraissent trop sombres, on peut les diluer en les étendant d'une quantité d'eau suffisante, variable suivant les cas, et rechercher séance tenante la réaction de Gmelin.

La seule confusion à éviter est celle, souvent faite autrefois, entre les urines *hématuriques* et les urines *hémoglobinuriques*. Dans les deux cas la coloration peut être identique, puisqu'elle dépend du mélange de la matière colorante du sang à l'urine. C'est alors qu'intervient l'examen microscopique : dans toute urine franchement hématurique, le dépôt contient des globules sanguins en grand nombre ; dans l'hémoglobinurie même la plus prononcée, les globules sont presque toujours absents. En cas de doute, l'*examen spectroscopique* tranche la difficulté en décelant dans le spectre par l'*interposition du liquide* les raies de l'oxy-hémoglobine et de la méthémoglobine.

Ce diagnostic présente actuellement un grand intérêt à cause de la signification particulière que l'on attribue, ainsi que nous le verrons dans un chapitre ultérieur, au passage de l'hémoglobine dissoute dans l'urine.

Dans la pratique, on rencontre encore des urines foncées, dites *hémaphéiques* de Gubler, contenant en suspension soit de l'*urobiline*, soit toute une série de pigments que l'acide nitrique fait virer au brun acajou, réaction qui appartient surtout à l'urobiline.

Enfin, à la première inspection, on ne confondra pas le dépôt parfois assez abondant de couleur rose ou rouge brique, formé par un mélange de cristaux d'acide urique ou d'urates avec des amas de globules rouges. Ce qui rend la confusion possible, c'est que les dépôts salins de l'urine entraînent quelquefois avec eux la matière colorante des pigments nouveaux.

En résumé, tout en ne négligeant pas ces règles de sémiotique, on peut dire, d'une façon générale, que le diagnostic extemporané d'une urine sanglante n'offre pas de difficultés sérieuses, et que, toutes les fois où il y aura doute, l'examen microscopique et spectroscopique sera indiqué. Pour donner une idée de la facilité avec laquelle l'hématurie peut être reconnue, il suffit de rappeler que le mélange à un litre d'urine de 12 à 15 grammes de sang communique au liquide une coloration très accentuée.

On n'oubliera pas que, chez la femme, le sang mélangé à l'urine provient souvent de l'utérus au moment des règles ou au cours des métrorragies.

Il est avantageux, pour l'analyse des urines hématuriques, de distinguer deux catégories, suivant qu'elles se présentent *avec* ou *sans dépôt*.

A. — *CARACTÈRES DES URINES SANGLANTES AVEC DÉPOT*

Les urines sanglantes ne sont pas toujours homogènes dans toute leur hauteur. Reçues dans un vase transparent, elles présentent souvent un dépôt formé soit de *sang pur*, soit de substances de coloration diverse et de consistance variée dont Guyon distingue plusieurs spécimens.

Quand le *dépôt* n'est pas formé de sang pur, il n'est jamais transparent et ne se laisse pas traverser par la lumière; tantôt il *est jaunâtre et strié de sang*, c'est un mélange de sang et de pus, dans lequel le sang s'est mélangé au pus par petites quantités. Cette exhalation sanguine intermittente et parcellaire, pour ainsi dire, appartient à la cystite subaiguë. *Tantôt le dépôt est glaireux*, très adhérent au vase, *et d'une coloration assez vive* qui paraît à distance uniforme : en regardant de près, on remarque que la teinte rouge est due à une multitude de stries sanglantes beaucoup plus nombreuses que dans le premier cas. Cette abondance de muco-pus fortement teinté de sang s'observe *dans la cystite aiguë.*

Dans les deux variétés précédentes, non seulement il n'y a pas mélange intime de sang et de pus, mais l'urine qui surnage le dépôt est à peine teintée. Si l'urine contient un dépôt formé de deux couches distinctes, une couche formée de sang pur, une seconde constituée par un dépôt glaireux, alors que l'urine située au-dessus présente une coloration assez vive, c'est que le mélange du sang, de l'urine et du pus, s'est *fait tardivement, après coup*; le dépôt glaireux indique bien qu'il y a cystite, mais c'est une cystite à propos de laquelle une intervention a été jugée nécessaire. La cystite est presque toujours dans ce cas consécutive à la présence d'un calcul et le sang au raptus congestif produit par la pierre vésicale ou par l'emploi d'un instrument explorateur.

Dans une quatrième variété d'urine avec dépôt, la masse du liquide est *franchement rouge*, et la partie inférieure est formée de coagulums et de masses demi-solides, beaucoup plus foncées, analogues à des caillots.

Si l'on décante l'urine, et que l'on examine attentivement les masses déposées au fond du vase, on les trouve formées de caillots mous, franchement cruoriques, semi-ovoïdes, très faciles à dissocier; quelques-uns ont l'apparence de faisceaux fibrineux. On y rencontre aussi des masses moins colorées, grisâtres ou blanchâtres, molles, de nature fibrineuse également, plus exceptionnellement des *fragments de tumeurs* de la dimension d'un gros pois ou d'un noyau de prune. Ces fragments sont jaunâtres, friables, se désagrègent facilement entre les doigts et se déchirent sous le moindre effort.

Les débris de *tumeurs* présentent presque toujours un aspect villeux, framboisé ou nettement papilliforme. Quand ils offrent cet aspect, ils proviennent, à n'en pas douter, d'une tumeur de la vessie, de l'uretère ou du bassinet, mais presque toujours d'un cancer vésical, car les épithéliomes papillaires du bassi-

net et de l'uretère sont assez rares; quant aux *papillomes* proprement dits de la vessie, ils sont moins friables que les épithéliomas. L'examen histologique y reconnaît facilement les caractères des tumeurs vésicales, soit papillaires, soit infiltrées. En tout cas ces débris ne proviennent jamais du rein où la variété papillaire des tumeurs est inconnue. On n'a jamais signalé non plus dans les urines la présence de fragments venant d'ailleurs que de la vessie (1) ; Guyon dit que Volkmann a rencontré des fragments de myome.

Au moment de la publication de ses premières leçons sur les maladies des voies urinaires (1881), Guyon n'attribuait pas une grande importance à la présence, dans les urines, de *caillots allongés*, *vermiformes*, quelquefois très déliés et d'une longueur considérable. Depuis cette époque, des observations nouvelles lui ont démontré, ainsi qu'à d'autres, que ces caillots avaient quelquefois une réelle valeur diagnostique.

Ils proviennent, en effet, de la coagulation du sang dans l'uretère et indiquent l'existence d'une *hématurie d'origine rénale* provoquée le plus souvent, non par des calculs, mais par des tumeurs du rein, au premier rang desquelles se rangent les épithéliomas. Il est d'ailleurs nécessaire pour que ces coagulations comportent une indication diagnostique véritable que eur longueur et leurs dimensions rappellent la conformation de l'uretère sur lequel elles se sont moulées.

Lorsque, dans le dépôt sanglant des urines de la quatrième variété, les caillots sont simplement vermiformes ou ressemblent à des sangsues gorgées de sang, il est impossible de conclure. Toutes les fois, en effet, que le sang séjourne dans la vessie, cette apparence peut se produire. Par conséquent, des caillots nombreux de toutes formes et de toutes dimensions, mélangés à une urine absolument sanglante, peuvent indifféremment provenir d'un *cancer du rein*, d'un *cancer ou d'un papillome de la vessie*, d'une hémorragie de la prostate consécutive au passage d'une sonde. L'examen du malade permettra de compléter facilement ces premières données.

La *coloration du liquide qui surmonte le dépôt* varie non seulement d'intensité, mais de nuance (rouge clair, rouge rose, rouge éclatant, rouge sombre); on observe souvent, dit Guyon, la teinte rosée que les malades comparent au mélange de l'eau et du sirop de groseilles. Ces caractères n'ont pas un grand intérêt, mais, fait plus important, la *teinte générale* de l'urine est d'autant plus homogène que sa densité est moins élevée comme on peut s'en assurer en ajoutant de l'eau, la répartition de la teinte s'opère immédiatement. D'où le précepte d'ordonner aux hématuriques des boissons assez abondantes pour rendre l'urine aqueuse, de façon à empêcher la formation des caillots et à favoriser leur désagrégation (Guyon).

Les urines sanglantes peuvent être *plus foncées*, brunes ou noires ; tantôt elles sont limpides, fréquemment aussi troubles. La teinte foncée indique que le sang a séjourné dans la vessie pendant quelque temps et s'est décomposé en

(1) Des fragments de tumeurs ont été trouvés par Thompson, il s'agissait d'un papillome; par Landers dans un cas de cancer sans hématurie; d'autres faits ont été signalés par Guyon, Feltz et Recklinghausen. Thompson conseille pour assurer le diagnostic de provoquer l'expulsion des fragments par aspiration. C'est une méthode dangereuse et peu recommandable. — GUYON. *Leçons sur les aff. chr. de la vessie et la prostate*, 1888.

partie. Ce caractère appartient par conséquent aussi bien aux exhalations sanguines de la surface de la vessie qu'aux urines sanglantes provenant du rein. Si l'on en excepte en effet les néoplasmes du rein (sarcome et cancer), il est rare que les hématuries provenant de régions aussi élevées soient d'une telle abondance qu'elles provoquent une émission immédiate. Les hématuries rénales de moyenne intensité pourront donc être rouges, rarement vermeilles. Dans les conditions habituelles où apparaît l'hématurie rénale, le sang, par son séjour dans la vessie, aura perdu l'éclat et la rutilance des hémorragies vésicales ou urétrales.

Ceci nous indique, fait confirmé journellement par l'observation, que les urines sanglantes des néphrites seront des urines foncées, *bouillon de bœuf, lavure de chair*. Des urines uniformément troubles appartiennent autant aux néphrites qu'à certaines cystites ; si elles sont noires, avec une coloration marc de café et présentent une forte *odeur gangreneuse*, elles proviennent certainement de la vessie et indiquent l'existence d'une cystite putride liée ou non à une tumeur.

Nous avons déjà parlé à plusieurs reprises de l'usage du microscope pour compléter l'examen des urines sanglantes. Son emploi se trouve limité à un petit nombre de circonstances. Il permet de vérifier dans quelques cas l'hypothèse d'une tumeur établie sur l'aspect des urines chargées de caillots. Il montre aussi que des urines présentant l'aspect hématurique ne contiennent pas constamment de globules rouges et qu'il peut s'agir d'une hémoglobinurie.

On peut se rendre assez facilement compte, par l'examen histologique, du nombre des globules que renferme une urine. Mais, on est souvent étonné d'en trouver une quantité aussi faible, alors que l'aspect à l'œil nu ne laissait aucun doute sur l'existence d'une hématurie. C'est que, ainsi que nous l'avons dit, il suffit d'une très petite quantité de sang pour communiquer une coloration manifeste à tout le mélange. On doit retenir de plus que les globules rouges se dissolvent dans l'urine, surtout quand elle subit *in vitro* la fermentation ammoniacale. Au microscope, les hématies apparaissent à l'état de disques très pâles à peine indiqués par un léger contour linéaire. Ces altérations se développent beaucoup plus vite lorsque la température extérieure est très élevée. Dans une urine acide et par des températures basses, les globules sanguins se conservent beaucoup mieux.

B. — *CARACTÈRES DES URINES HÉMATURIQUES SANS DÉPOT*

Chaque fois qu'une urine sanglante présentera dans toute sa masse une teinte uniforme, homogène, légèrement trouble, et qu'elle n'offrira que peu ou pas de dépôt, on devra songer immédiatement à la possibilité d'une néphrite. Mais il n'y a pas, dans ce fait, de caractère de certitude. Pour en juger, avant même d'aborder l'énumération des symptômes qui, par leur ensemble, permettent de porter un diagnostic, nous rappellerons que des affections très importantes de la vessie, au nombre desquelles il faut citer la *tuberculose*, peuvent donner lieu à des modifications semblables de l'urine. La présence de nombreux cylindres dans le dépôt lèverait tous les doutes.

Dans les *poussées hématuriques* des néphrites, les cylindres sont de deux sortes : hyalins ou translucides, réfringents ou cireux. Ils manquent rarement

[BRAULT.]

dans les recrudescences de néphrites chroniques ; on les observe constamment dans les exacerbations de la première période des néphrites aiguës. On trouve encore, par l'examen histologique, des globules rouges et des globules blancs; mais ces derniers éléments sont toujours peu nombreux.

Dans les cystites et les pyélonéphrites, il est au contraire exceptionnel, même dans les formes les plus légères de ces affections, de ne pas trouver un assez grand nombre de cellules lymphatiques formant un léger dépôt à la partie inférieure du liquide et disposées en amas nombreux dans le champ microscopique. Si l'examen chimique de l'urine révèle des traces d'albumine, on est certainement en présence d'une inflammation catarrhale des voies d'excrétion ; si l'albumine se trouve dans le liquide en quantité notable, le diagnostic de néphrite s'impose.

Lorsque les urines légèrement teintées sont troubles dans toute leur masse, ou nettement enfumées avec l'aspect bouillon de bœuf, toutes les probabilités sont en faveur d'une lésion rénale. Les urines de la cystite et de la pyélonéphrite, quelque intime que soit le mélange du sang et de l'urine, n'offrent que bien rarement cet aspect. Elles s'éclaircissent toujours par le repos et laissent beaucoup plus facilement passer la lumière ; les urines des néphrites ne recouvrent jamais leur complète transparence.

Sans exagérer l'importance de l'examen direct des urines hématuriques, on jugera sans doute, d'après cet exposé sommaire, que les notions qu'il nous apporte ne sont point négligeables. Sans doute, il est exact de dire que le mélange de sang et d'urine n'a par lui-même aucune valeur, mais si l'on tient compte des caractères du dépôt, des variétés d'aspect que présente le mélange de sang et de pus, de la consistance, de la coloration et de la forme des caillots, enfin, dans les cas douteux où il n'existe pas de dépôt, des éléments de diagnostic fournis par le microscope et de la recherche de l'albumine, on reconnaîtra qu'avant tout interrogatoire du malade, cet examen est déjà de quelque utilité.

FORMES CLINIQUES DE L'HÉMATURIE

A propos des formes cliniques de l'hématurie, nous devrons étudier successivement :

A. Les hématuries *traumatiques* comprenant :
 1° Les hématuries traumatiques proprement dites (accidentelles) ;
 2° les hématuries traumatiques par calcul ;
 3° les hématuries par décompression.

B. Les hématuries *spontanées des tumeurs* du rein et de la vessie.

C. Les hématuries *liées aux inflammations*.
 1° Les hématuries liées aux cystites ;
 2° les hématuries dans les néphrites.

D. Les hématuries diverses.

A. — *HÉMATURIES TRAUMATIQUES*

1° HÉMATURIES TRAUMATIQUES PROPREMENT DITES

L'hématurie doit être distinguée de l'*urétrorragie*. Encore faut-il ajouter que l'hémorragie de l'urètre ne se distingue de l'hématurie que lorsqu'elle

prend son origine dans la partie antérieure du conduit. Elle se produit à la suite d'une chute, d'un traumatisme portant sur l'urètre antérieur, d'une rupture consécutive à un coït douloureux, d'une chaudepisse cordée, d'une urétrotomie. Dans toutes ces circonstances, le sang coule plus ou moins abondamment, mais d'une façon continue, souvent goutte à goutte, presque à l'insu du malade. Cet écoulement sanguin n'est pas accompagné de besoin d'uriner.

Il en est ainsi pour toutes les hémorragies qui ont lieu en avant du muscle de Wilson. Cet écoulement de sang peut durer plusieurs heures et se tarir complètement. Quand le trauma est simple, l'hémorragie ne persiste pas. S'il existe une blennorragie, il peut y avoir récidive sous l'influence des érections nocturnes. Si dans le cours d'une lésion de l'urètre antérieur le malade vient à uriner, la première partie du jet est seule modifiée, dès le milieu de la miction et, à la fin, l'urine présente ses caractères normaux.

Il en est tout autrement pour les ruptures portant sur l'*urètre postérieur*, de même que pour toutes les lésions de cet organe consécutives aux explorations, aux déchirures produites par les corps étrangers et les calculs. L'hémorragie qui se produit dans ces conditions prend les caractères de l'hématurie vésicale. Le sang, à peine épanché, rencontre en avant la barrière du muscle de Wilson, reflue dans la vessie qu'il remplit plus ou moins complètement, en même temps que les envies d'uriner se font sentir. L'urine, suivant l'abondance du sang mélangé, est rendue plus ou moins rouge et plus ou moins chargée de caillots. Si l'urètre continue à saigner, la fin de la miction contient du sang plus rouge qu'au début.

Mais, habituellement, ces hémorragies de la région postérieure du canal, surtout quand elles sont dues à une irritation de la prostate par un cathétérisme évacuateur, n'ont pas de tendance à durer. Elles disparaissent d'elles-mêmes si les malades prennent quelques précautions ou quelque repos. Ces hémorragies traumatiques n'ont donc pas de valeur pronostique sérieuse, on sait qu'à l'état normal la prostate et la vessie saignent facilement ; toute hémorragie qui survient, au contraire, sans cause appréciable et qui se renouvelle pendant plusieurs jours doit être considérée comme suspecte.

Lorsqu'un traumatisme est assez violent pour déterminer des lésions profondes de la vessie ou une contusion du rein suivie de déchirure, l'hématurie consécutive est toujours abondante, mais cliniquement elle disparaît au milieu des autres symptômes qui accompagnent ces graves désordres.

2° HÉMATURIES TRAUMATIQUES PAR CALCUL

Certaines hémorragies sont franchement traumatiques d'origine, alors qu'elles pourraient paraître spontanées.

On voit fréquemment des individus en pleine santé qui, à la suite d'une chute, de fatigues, de marches forcées, d'une partie de chasse, d'une promenade à cheval ou en voiture, ressentent, au bout de la verge, un peu de chatouillement ou une véritable cuisson, et émettent une urine très sanglante, si même le sang n'est pas absolument pur. Une hématurie survenue dans ces conditions reconnaît presque toujours comme origine la *présence d'un calcul vésical*, dont le brusque déplacement dans la vessie, sous l'influence des causes énumérées

ci-dessus, occasionne la congestion vésicale et l'exsudation sanguine par frottement.

Une première hématurie surprend toujours les calculeux, mais, si l'écoulement du sang se reproduit, la cause ne leur échappe pas. Ils remarquent qu'ils peuvent impunément faire des promenades à pied sans souffrir ni pisser de sang, alors que le transport en voiture, toujours pénible, donne souvent lieu à des douleurs violentes et provoque l'hématurie. La voiture à deux roues est plus mal supportée que la voiture à quatre roues; le voyage en chemin de fer est généralement bien toléré, et, dans les voitures à quatre roues comme les omnibus, ce sont les places les plus élevées, où les trépidations et les cahots se font le moins sentir, que les malades préfèrent.

Les exceptions à cette règle sont rares; on a vu des malades qui n'avaient jamais senti la moindre gêne de leurs calculs, d'autres que la voiture ne fatiguait pas et chez lesquels une marche plus longue que d'habitude était suivie d'écoulement de sang. En somme, le mécanisme de l'hématurie est toujours le même, c'est *la locomotion de la pierre dans la vessie* qui la détermine.

Il est rare que chez les calculeux l'urine se colore au moment même de la miction. Lorsque la miction est sur le point de se terminer, les dernières gouttes d'urine sont quelquefois légèrement teintées; une quantité de sang plus abondante communique à l'urine une coloration rouge qui s'étend à toute la masse. Certains malades peuvent exagérer l'écoulement du sang par une contraction énergique de la vessie au moment de la sortie des dernières gouttes.

Les hématuries des calculeux comme les hématuries traumatiques en général se suppriment *par le repos*. Au bout de dix à douze heures, les urines ont repris leur coloration normale, plus rarement le suintement de sang persiste pendant dix-huit à vingt-quatre heures. Le repos est pour cette variété d'hémorragie un procédé de diagnostic infaillible en même temps que le meilleur mode de traitement. On rencontre des malades au courant de ces alternatives présentées par les urines sous l'influence du mouvement, de la fatigue et du repos, et qui, renseignés sur le peu de gravité de l'hématurie dans ces conditions, peuvent la reproduire à volonté. Cette expérience démontre d'une façon absolue le mécanisme de l'hémorragie et la présence d'un calcul.

Il est des calculeux qui saignent très abondamment. Ce fait, d'après Guyon, s'observe surtout chez des malades dont la muqueuse vésicale est altérée et continue à saigner au contact de calculs même minimes après ou avant la lithotritie; mais il y a plus, la vessie normale peut saigner sans que le calcul soit déplacé. C'est que dans certains cas il détermine la fluxion de la muqueuse par simple « action de présence[1] ».

L'émission de sang par *calcul rénal* se différenciera toujours des hématuries précédentes par l'existence antérieure de la colique néphrétique et l'issue de calculs peu volumineux ronds et lisses. Il faut en excepter, bien entendu, les calculs d'*oxalate de chaux* presque toujours rugueux et mûriformes. Les hématuries rénales, dues à la présence des calculs dans le bassinet, sont souvent la conséquence d'une exploration médicale alors que le diagnostic est

(1) F. Guyon. Les conditions suivant lesquelles se produisent les hématuries vésicales et les hématuries rénales. *Ann. des mal. des org. gén. ur.*, 1897.

encore indécis; une chute, un coup violent porté sur la région lombaire, peuvent occasionner l'issue du sang à travers les voies d'excrétion. Ces hématuries, assez rares quand le bassinet est libre, sont facilement provoquées lorsque le trauma vient à porter sur une muqueuse friable. Les petits calculs d'oxalate de chaux déterminent, suivant Lecorché, des hématuries rénales à retours paroxystiques.

Les calculs rénaux peuvent déterminer l'hématurie par leur présence seule *sans trauma* proprement dit (Guyon). C'est un point des plus importants à signaler; on sait en effet aujourd'hui que l'hématurie *prémonitoire* des accès de colique néphrétique est commune. Elle n'est, à l'exemple des hématuries congestives, nullement influencée par le repos; généralement peu abondante, elle prend parfois une véritable importance par la quantité de sang expulsé, la durée de l'écoulement et la répétition des hématuries. Guyon cite entre autres le fait d'un malade qui eut des hématuries graves durant plusieurs semaines. Elles cessèrent brusquement après l'expulsion de calculs uriques de la grosseur de petits pois et ne se reproduisirent jamais par la suite.

La congestion rénale peut devenir assez intense pour être hémorragique sans qu'une lésion volumineuse la sollicite (Guyon). On peut ainsi voir le rein saigner abondamment, soit par le fait de fins tubercules, soit dans le cours d'une néphrite, soit même dans l'évolution d'*une grossesse* (Guyon, Champetier de Ribes, Fridondani cité par Bar).

3° HÉMATURIES TRAUMATIQUES PAR DÉCOMPRESSION

Il est une autre variété d'hématurie que l'on peut considérer comme *traumatique* ou *purement mécanique*, et que l'on observe dans les rétentions d'urine. Guyon en a fait une étude très complète. Son intérêt pratique est considérable puisque, dans une certaine mesure, le médecin peut l'empêcher ou que, plus exactement, par une manœuvre inhabile, il peut en être l'auteur inconscient. Ces hématuries s'observent chez des malades âgés présentant une hypertrophie prostatique ancienne et une rétention d'urine qui s'installe insidieusement.

L'urine s'échappant goutte à goutte et par regorgement, les malades ne se préoccupent en général de leur rétention que s'ils éprouvent des troubles digestifs graves ou des douleurs dans le bas-ventre avec besoin pressant d'uriner.

A l'époque où ils se décident à demander conseil, leur vessie peut dépasser l'ombilic. Si, en pareille circonstance, pour les soulager plus vite, on emploie une sonde de gros calibre et que l'on pratique une évacuation trop précipitée, on peut voir survenir des *hématuries immédiates* très abondantes et des cystites consécutives rebelles.

C'est bien là un type d'hématurie par *décompression*, et, fait intéressant sur lequel Guyon insiste, les changements d'équilibre survenus sous l'influence de cette évacuation peuvent être tels, que des hémorragies se produisent dans le bassinet et qu'une poussée congestive violente compromette le fonctionnement des reins antérieurement malades. Dans les rétentions les plus anciennes, on a observé non seulement l'hématurie, mais de vrais décollements de la muqueuse.

D'après ces indications, le mode opératoire s'impose, l'évacuation de la vessie

devra être pratiquée avec prudence, elle sera faite en plusieurs fois et en plusieurs jours, le malade sera sondé dans la position horizontale, jamais debout; on remplacera au besoin une partie du liquide évacué par une certaine quantité d'une solution aseptique.

Les conditions mécaniques de ces hémorragies étant le degré de la distension, et surtout la durée de cette distension, il en résulte que, pour éviter ces inconvénients autant que pour soulager les malades, l'évacuation complète sera indiquée dans les cas récents de *rétention d'urine*.

B. — *HÉMATURIES SPONTANÉES — HÉMATURIES DES TUMEURS DU REIN ET DE LA VESSIE*

A côté des hématuries provoquées par un traumatisme direct. il est instructif de placer une variété fort importante d'urines sanglantes, dont les caractères les plus saillants sont : 1° d'être, comme les premières, constituées par du sang pur; 2° d'apparaître et de cesser sans cause appréciable.

Elles appartiennent aux affections organiques et aux tumeurs du rein et de la vessie: papillomes, sarcomes, cancers.

Les hématuries manquent rarement dans *les tumeurs de la vessie*. Cependant, Ashurst a signalé quelques observations où cette absence était notée. Les hématuries apparaissent quelquefois tardivement, dans la plupart des cas elles sont précoces (Guyon). Pendant une longue période, elles constituent souvent le seul symptôme des tumeurs de la vessie, se produisant en dehors de toute cause appréciable, disparaissant dans les circonstances qui sembleraient favoriser leur aggravation et malgré les exercices les plus violents. Cependant, en pareil cas, le cathétérisme est toujours dangereux; en effet, si quelque doute subsiste sur l'origine d'une hématurie, et qu'une sonde soit introduite, même avec les plus grands ménagements, des hémorragies considérables peuvent en résulter.

Ces hématuries ne s'accompagnent d'aucune sensation douloureuse du côté de la vessie, à moins, fait rare, qu'il y ait complication de cystite ou que la vessie soit remplie de caillots; les mictions sont alors fréquentes et pénibles. Au début, les hématuries ne surviennent qu'à de longs intervalles, on observe même entre elles de grandes différences d'une miction à l'autre: bien plus, dans le cours de la même émission d'urine, l'écoulement du sang peut se supprimer tout à coup. Les mictions suivantes sont souvent incolores.

Quand il y a *peu de sang*, c'est généralement vers la fin de la miction qu'il apparaît; si les urines sont franchement sanglantes, les dernières gouttes seules sont constituées par du sang pur. S'il n'existe pas en même temps de symptômes de cystite du col, aucune hésitation n'est possible sur la présence d'une tumeur vésicale. Ce caractère sanguinolent des urines à la fin des mictions prend une grande valeur dans le diagnostic des tumeurs du rein et de la vessie.

Nous avons indiqué plus haut les teintes variées des urines sanglantes; tantôt elles offrent l'aspect rutilant des exsudations récentes, par exception la teinte marc de café du sang retenu dans la vessie. Quand une hémorragie abondante se produit et n'est pas immédiatement évacuée, le sang se coagule en gros caillots dont nous avons étudié les variétés d'aspect et qui peuvent en s'engageant dans le col vésical interrompre l'issue du liquide dont l'accumulation

provoque des envies fréquentes d'uriner et des douleurs parfois assez vives. L'obstruction peut nécessiter l'évacuation de la vessie par aspiration; ce mode opératoire est généralement exempt de tout danger. D'ailleurs la formation de caillots aussi abondants est exceptionnelle, ils se dissolvent souvent d'eux-mêmes et franchissent facilement l'urètre.

Les hématuries, espacées dans les premières périodes du mal, se rapprochent à mesure que la maladie fait des progrès; elles deviennent continues pendant des jours et des semaines; la perte de sang qui en résulte est parfois considérable. Au bout de plusieurs mois l'anémie peut être assez prononcée pour qu'il y ait contre-indication opératoire.

Il est rare que les hématuries des tumeurs vésicales, celles du cancer de la vessie en particulier, se suppriment pendant des mois et des années. Guyon cite cependant une observation où l'hématurie mit trois ans à se reproduire.

Si la *répétition* des hématuries et leur *rapprochement* sont des signes diagnostiques d'une grande valeur qui permettent d'éliminer l'existence d'une tumeur rénale, ils ne signifient pas que la tumeur de la vessie soit de mauvaise nature. Guyon signale le cas d'un *papillome* datant de dix ans qui avait donné lieu pendant toute cette période à des hémorragies répétées et graves. Il guérit par l'opération. Virchow avait déjà indiqué la gravité des hémorragies provoquées par les papillomes.

D'après ces exemples, on voit que l'hématurie résulte d'*ictus congestifs* avec effraction des vaisseaux. La partie saillante et libre des franges de la tumeur dans une cavité où la pression se modifie incessamment est en effet exposée à se rompre, bien que, ni la marche, ni la fatigue, ni les chutes, ni le repos, ni le traitement ne modifient en quoi que ce soit le retour des hématuries une fois qu'elles sont installées. En tout cas, les papillomes de la vessie sont rarement ulcérés, c'est donc bien à leur congestion intense qu'est dû l'éclatement des vaisseaux. Ce mécanisme indiqué, on ne s'étonnera pas de voir une hématurie abondante produite par une tumeur de faible dimension. Le palper hypogastrique joint au toucher rectal permettra d'en reconnaître les dimensions et surtout le siège.

Quand l'hématurie a pris fin, le néoplasme présente à l'examen endoscopique une pâleur et une blancheur remarquables. Il est à peu près impossible à ce moment de le faire saigner (Guyon). Pour que l'hémorragie se reproduise, il faut toujours compter quelques heures au moins. Par contre, les tumeurs ulcérées ainsi que les ulcérations saignent au moindre contact et ne laissent plus exsuder de sang que lorsque l'instrument est retiré de la vessie et que celle-ci est lavée.

Les hématuries dépendant d'une *tumeur du rein* présentent des caractères qui permettent souvent de les différencier des hématuries vésicales. Ces hémorragies sont assez fréquentes au début de la maladie, mais presque toujours de courte durée; au lieu de se rapprocher, elles s'espacent et finissent quelquefois par disparaître.

Des observations nombreuses établissent qu'il peut y avoir entre deux hématuries un laps de temps considérable de quatre ans, de six ans (Guyon). Ce signe est d'ailleurs moins souvent observé dans les tumeurs du rein que dans celles de la vessie. Non seulement l'hématurie est plus courte, se reproduisant en général pendant deux ou trois jours seulement pour se suspendre, mais

souvent aussi elle est *unique* et du matin au soir, les urines sont redevenues complètement limpides.

Au moment où l'hémorragie se produit, le sang conserve *la même teinte* du commencement à la fin de la miction, les dernières gouttes d'urine sont souvent beaucoup moins teintées ou absolument incolores, car souvent elles ne proviennent que du rein normal.

Cette suppression dans l'écoulement des urines du côté malade est presque toujours l'indice d'une obstruction momentanée de l'uretère.

Quant aux caractères objectifs de l'hémorragie en elle-même, nous avons vu qu'on n'en pouvait rien conclure de précis, sauf dans deux circonstances assez rares, 1° lorsque le dépôt contenait des fragments papillomateux caractéristiques d'une tumeur de la vessie, 2° dans les cas où les caillots avaient la forme allongée lombricoïde indiquant leur formation dans l'uretère.

L'anatomie rend compte du caractère précoce des hématuries par tumeur rénale et de leur disparition à mesure que la maladie progresse, en faisant voir que les bourgeons cancéreux font au début saillie dans le bassinet et que plus tard celui-ci s'oblitère ou se rétrécit et ne reste en communication ni avec l'infundibulum, ni avec le rein.

Les hémorragies des néoplasmes ne sont pas les seules à se produire en dehors de toute provocation par un trauma, une fatigue, ou une marche forcée. On rencontre aussi dans le cours de la *tuberculose vésicale*, principalement dans ses premières périodes, des urines sanglantes qui présentent ces caractères. Ici, comme dans les néoplasmes, l'hématurie peut se produire sans ulcération; elle manque souvent au contraire lorsque les ulcérations se développent.

D'une façon habituelle l'hématurie de la tuberculose vésicale est prodromique, prémonitoire et non contemporaine des ulcérations. Ces exsudations sanguines sont par conséquent d'ordre congestif. Mais elles sont presque toujours peu abondantes, se répètent de loin en loin et diffèrent par conséquent des fortes hémorragies dues aux néoplasmes de la vessie et du rein, des premières surtout, dont le nombre et la gravité vont en augmentant.

Elles se rapprochent davantage des petites hématuries observées dans certaines observations de papillome vésical et de cancer du rein. La recherche du ballottement rénal, du varicocèle symptomatique seront, dans ces cas douteux, d'un grand secours. On y joindra la recherche du bacille soit directement, soit par inoculation expérimentale. Suivant que l'un ou l'autre de ces signes sera positif, on conclura à l'existence d'un cancer du rein, d'une tuberculose de la vessie ou d'un simple papillome.

C. — *HÉMATURIES LIÉES AUX INFLAMMATIONS*

1° DES HÉMATURIES DANS LES CYSTITES

Nous venons d'étudier toute une classe d'hématuries dont le caractère principal est de se produire presque spontanément, et de résister aux traitements les plus variés, au repos ainsi qu'à la fatigue. Elles se distinguent de la plupart des hématuries, soit par leur abondance, soit parce que pour en découvrir la cause, il faut procéder à une enquête minutieuse.

Dans les hématuries qu'il nous reste à étudier, et principalement dans celles qui accompagnent les *cystites*, l'attention est presque toujours attirée du côté de l'organe malade par des signes non équivoques permettant de donner une grande précision au diagnostic.

La *cystite tuberculeuse* dans ses premières périodes fait exception à cette règle, elle s'installe sournoisement, donnant lieu à des hématuries passagères non douloureuses et que rien n'explique. Ce sont à proprement parler des *hémoptysies vésicales* (Guyon). Par certains côtés elles se rapprochent des précédentes, puisque les urines apparaissent également colorées du commencement à la fin des mictions, le sang n'apparaissant pas plus rouge au moment de l'émission des dernières gouttes et jamais lorsque la miction est terminée.

Ces hématuries offrent cependant d'autres caractères qui rappellent leur origine vésicale; les mictions sont souvent plus fréquentes. A mesure que la cystite devient manifeste, pendant la période ulcéreuse en particulier, les hémorragies disparaissent ou diminuent, tandis que celles des tumeurs vésicales se reproduisent et vont en augmentant lorsque la maladie touche à son terme.

Ces hématuries sont rarement provoquées par les mouvements comme celles des calculeux. Leur diagnostic est en général très facile, car non seulement il existe des signes manifestes et fréquents de tuberculose génitale, prostatique pulmonaire ou autre, mais lorsque les hématuries se produisent on se trouve dans les meilleures conditions pour la recherche des bacilles.

Dans la plupart des *cystites* aiguës ou chroniques, du *col* et du *corps*, intenses ou localisées, de même que dans la *blennorragie*, les hématuries se répètent sans cause appréciable, bien que nettement en rapport avec la maladie de vessie. La fatigue et les écarts de régime qui ont tant d'influence sur les recrudescences de l'inflammation vésicale n'ont pas d'action certaine sur la production des hémorragies. Contrairement aux hématuries des calculeux, le *repos* n'abrège pas leur durée, quelquefois même la situation horizontale ainsi que le séjour au lit paraissent favoriser leur reproduction en entretenant l'état congestif de la muqueuse.

Dans la *cystite du col*, une douleur excessivement vive accompagne le début et surtout la fin de la miction: elle s'irradie du côté du périnée et de l'anus, en provoquant des spasmes et des épreintes des plus pénibles. Le spasme le plus douloureux est incapable par lui-même de donner lieu à un écoulement de sang. Pour que l'hématurie se produise, il faut que la muqueuse soit dans un état d'hyperémie intense. Au moment où le spasme est à son paroxysme, le sang se trouve alors exprimé par la contraction violente de la vessie et apparaît dans les dernières gouttes d'urine. Ce mécanisme explique la rareté des hémorragies d'une certaine importance; elles ne peuvent être que passagères. Le plus souvent, ainsi que nous venons de le dire, l'exhalation sanguine se réduit à une minime quantité de sang non mélangée à l'urine pendant la dernière partie de la miction, tachant plus ou moins les produits de sécrétion du col.

Dans la *cystite blennorragique* du col compliquée d'hématurie, si l'on prend la précaution de recevoir l'urine dans trois verres, on trouvera dans le premier du pus et quelquefois un caillot filiforme, dans le second une urine sanguinolente, dans le dernier du sang presque pur, ou des gouttes d'urine très colorées.

Dans la *cystite du corps*, la douleur est plutôt hypogastrique et le sang se trouve mélangé à l'urine.

Si le sang apparaît *au commencement et à la fin de la miction*. les urines restant incolores dans l'intervalle, il y a certainement lésion de l'urèthre postérieur et de la vessie en même temps que cystite du col.

Dans certaines cystites avec fermentation ammoniacale les urines sont chargées de calculs phosphatiques très irritants; les calculs oxaliques, d'après Ultzmann provoquent aussi l'apparition des mictions sanglantes, tandis que les pierres de cystine n'ont pas les mêmes inconvénients.

Les hématuries sont exceptionnelles dans la variété de cystite dénommée *pseudo-membraneuse*. Pour la guérison de cette maladie, une intervention radicale peut devenir nécessaire (taille hypogastrique).

On ne négligera pas, dans les faits dont il vient d'être question, de recevoir les urines dans des vases transparents et d'examiner les dépôts caractéristiques, résultant du mélange en proportion variable du sang et du pus. Comme l'indiquent ces dépôts, les hémorragies sont peu abondantes, et ne persistent pas longtemps.

Guyon a cependant observé une cystite hémorragique et récidivante qui, d'après les renseignements recueillis et avant toute exploration, aurait pu en imposer pour un néoplasme vésical. L'examen démontra qu'il s'agissait d'une cystite entretenue par un rétrécissement. Le traitement fit disparaître le rétrécissement ainsi que les accidents qu'il avait provoqués.

On peut observer l'inverse. A la suite d'une instillation de 5 gouttes d'une solution de nitrate d'argent à gramme pour gramme dans un cas de cystite tuberculeuse, une hématurie violente se produisit (Guyon).

Nous avons signalé à plusieurs reprises les particularités qui distinguent les hématuries *chez les prostatiques*. Rappelons que d'après Guyon *les jeunes sujets* ne saignent que peu ou pas de la prostate, même après l'opération de la taille ; que les affections inflammatoires, purulentes, ou tuberculeuses de la prostate ne provoquent pas d'hémorragie; qu'enfin *chez les vieillards* l'hypertrophie de la prostate est une cause très fréquente d'hématurie, beaucoup plus fréquente que les sarcomes et les carcinomes de la même région [1].

La plupart des hématuries prostatiques sont provoquées et apparaissent au moment de la miction. Qu'elles appartiennent aux tumeurs ou à l'hypertrophie simple, elles se montrent initiales ou à la fois initiales et terminales.

La prostate, on le sait saigne facilement, mais peu à la fois; le repos suffit pour calmer les hémorragies bien rarement spontanées, presque toujours provoquées par le passage de la sonde ; cependant des cas mortels, qui constituent très heureusement l'exception, ont été observés.

Nous avons dit aussi à quels accidents on s'exposait par une évacuation trop brusque et trop complète de la vessie. Lorsque l'urèthre postérieur a été blessé dans le cathétérisme, il faut introduire une sonde à demeure; si une hématurie par décompression se déclare, on doit à nouveau remplir la vessie avec un liquide aseptique et faire l'évacuation progressive en plusieurs jours.

Les *hématuries prostatiques* ne présentent de gravité que dans cette forme rare de cancer à laquelle Guyon a donné le nom de *carcinose prostato-pelvienne*. La

(1) P. Bazy. Des hématuries d'origine prostatique. *Presse méd.*, 1897. — F. Guyon. Hémorrhagies et saignements de la prostate. *Ann. des mal. des org. gén. ur.*, 1900.

quantité de sang rendue est fort variable, la première hématurie peut être provoquée par un cathétérisme.

Toutefois, les hématuries des tumeurs seules apparaissent spontanément, contrairement à celles de l'hypertrophie. Elles peuvent se caractériser par des uréthrorragies simples. Plus tard, mais à une période encore assez rapprochée du début, deux ou trois ans avant la mort, ces hémorragies sont assez abondantes, elles refluent dans la vessie, et par leur répétition, peuvent amener la cachexie. L'hématurie n'est d'ailleurs ni le seul symptôme, ni le symptôme dominant comme nous l'avons noté à propos des tumeurs du rein et de la vessie.

Les tumeurs prostatiques sont annoncées dès le début, non par des hémorragies, mais par des troubles assez prononcés de la miction. Les malades éprouvent une grande difficulté à uriner. Peu de temps après, la maladie se caractérise par l'apparition de douleurs violentes irradiées dans le petit bassin. Le toucher rectal, pratiqué dans ces circonstances, montre, au moment où les hématuries se produisent, une augmentation notable de la prostate. Ces hémorragies se tarissent dans certains cas, mais sont parfois aussi abondantes vers la fin et précipitent le dénouement.

2° DES HÉMATURIES DANS LES NÉPHRITES

Nous avons déjà parlé de l'aspect des urines dans l'hématurie des néphrites et de la disproportion fréquente qu'il y avait entre la coloration si nette qu'elles offrent quelquefois et le petit nombre des globules révélé par l'examen microscopique.

Lecorché et Talamon, faisant la même remarque, ajoutent que la raison de ce contraste n'est peut-être pas due à la dissolution des globules rouges dans l'urine une fois émise, mais à l'*association possible d'hématurie et d'hémoglobinurie*. Ils citent, à l'appui de cette opinion, l'observation d'un malade dont les urines étaient examinées à différentes reprises dans la journée et qui présentait des urines hématuriques dans l'après-midi, et des urines hémoglobinuriques dans la matinée. L'examen spectroscopique n'avait pas été fait d'ailleurs. Nous croyons que souvent la dissolution des globules rouges et la mise en liberté de l'hémoglobine est due à la fermentation des urines dans les vases où elles sont reçues et qu'assez rapidement, surtout dans les salles d'hôpital où la température est constamment élevée, la transformation s'opère. L'hématurie peut être assez abondante, constituée par du sang pur avec de petits caillots vermiformes et de nombreux cylindres hématiques sans qu'il en résulte jamais le moindre danger.

C'est habituellement au début des *néphrites aiguës* que la forme hémorragique s'observe : l'intoxication cantharidienne, la pneumonie, la scarlatine, la fièvre typhoïde et l'érysipèle la réalisent fréquemment. Dans la variole, de même que dans les maladies hémorragipares, la lésion porte autant sur le *bassinet* que sur le rein. Il s'agit donc plutôt dans ces faits de *pyélite hémorragique*.

Les formes hémorragiques révèlent une infection générale d'une rare intensité ; à l'autopsie on trouve des suffusions sanguines et de larges ecchymoses sur la muqueuse du bassinet ainsi d'ailleurs qu'au niveau du bas-fond de l'utérus chez la femme.

Dans les *néphrites à marche rapide*, évoluant en deux ou trois mois, les *poussées hématuriques* ne sont pas rares, elles rendent les urines troubles et foncées. Pour expliquer le défaut de transparence, il faut tenir compte aussi de l'augmentation du mucus, des cylindres et d'autres produits que l'urine tient en suspension. Chaque poussée dure de trois à huit jours en moyenne, mais elle peut se poursuivre beaucoup plus longtemps, pendant des semaines et des mois. Souvent les urines, au cours de ces exacerbations, sont simplement brunes comme de la forte bière ou légèrement enfumées. Dans ces circonstances, que les urines contiennent ou non des cylindres, l'examen chimique y décèle toujours une forte proportion d'albumine.

Dans le cours des *néphrites chroniques*, les *périodes hématuriques* ne sont pas exceptionnelles; Wagner a décrit une forme à laquelle il réserve le nom de mal de Bright hémorragique, mais il ne s'agit là certainement que d'une perturbation accidentelle d'une durée plus ou moins longue.

Une des conditions déterminantes de ces poussées hémorragiques dans les néphrites chroniques, c'est l'influence exercée par une *maladie intercurrente* telle qu'une pneumonie, une fièvre typhoïde, un érysipèle ou même simplement une angine phlegmoneuse.

Un fait qui peut faire entrevoir l'action de ces affections accidentelles sur le rein malade, c'est l'apparition des hématuries dans des conditions plus simples encore : dans combien de circonstances n'a-t-il pas été permis d'observer des hématuries abondantes produites par l'application d'un *vésicatoire* chez des malades atteints de néphrite ancienne et qui avaient été adressés à l'hôpital comme emphysémateux ou pleurétiques.

Le *froid* est encore un des facteurs qui paraissent jouer un rôle actif dans la production des hématuries passagères des néphrites invétérées. Ici, comme dans les variétés précédentes, la poussée hématurique est de courte durée; dans certaines conditions défavorables, elle peut être le signal d'accidents graves dont l'oligurie annonce l'imminence, c'est bientôt l'urémie confirmée suivie d'accidents mortels.

Dans une des formes les plus curieuses d'urines sanglantes, il ne s'agit pas d'hématurie vraie, mais *d'hémoglobinurie*. Pendant longtemps la confusion entre ces deux états a été faite. Ainsi que nous le verrons bientôt, les urines rouges de la néphrite palustre appartiennent à l'histoire de l'hémoglobinurie.

D. — *HÉMATURIES DIVERSES*

En terminant, nous rappellerons pour mémoire les hémorragies dues à certaines conditions particulières encore mal déterminées de l'organisme, comme l'*hémophilie* [1], la *leucocytémie*.

Les hématuries de la *fièvre jaune*, de la *peste*, du *scorbut*, du *purpura hémorragique* fébrile ou non, sont, au cours des maladies dont elles dépendent, des épiphénomènes sans aucune importance.

[1] ROBINSON, *Pathogénie et traitement des hématuries rénales dites essentielles*. Paris, 1899. Voir également : BROCA. Hémorragies rénales sans cause connue. *Gaz. hebd.*, 1894. — MALHERBE et LEGUEU. Hématuries essentielles. *Assoc. franç. d'urologie*, 1899.

A propos des congestions rénales et des infarctus du rein, nous signalerons les hématuries légères qu'on y observe quelquefois.

Lancereaux [1] est revenu dernièrement sur l'importance des hématuries *névropathiques* qui surviendraient comme les hémorragies du même genre à la suite de violentes émotions ou quelquefois d'un simple refroidissement. Elles se montrent aussi bien chez les hommes d'un âge assez avancé dont le flux hémorroïdal est suspendu que chez les femmes impressionnables.

Chez les jeunes filles ainsi que chez les femmes les métrorragies seraient encore plus fréquentes que les hématuries.

A cause du caractère intermittent et en quelque sorte de la périodicité de ces hémorragies, Lancereaux conseille l'emploi de la quinine qui les arrête souvent d'une façon définitive. L'hydrothérapie rend également des services.

Les hématuries produites par les *strongles* et le *pentastome* constituent des raretés. L'hématurie produite par le *distoma hæmatobium* est formée par du sang pur et d'origine presque exclusivement vésicale.

L'*hématochylurie*, due à la filaire de Wucherer, représente une forme d'hématurie toute particulière, méritant une description à part (voir chapitre XXIV).

La plupart des hématuries rénales ne réclament pas de traitement, par cette simple raison que presque toutes sont congestives, passagères, intermittentes et assez peu abondantes en général, pour ne pas constituer un réel danger. Qu'il s'agisse d'un état hémophilique, d'une hémorragie d'origine inflammatoire, toxique ou infectieuse, d'une hématurie supplémentaire ou d'origine nerveuse, il est certain que l'hématurie ne prendra fin que si l'on s'adresse directement à la cause qui l'a provoquée. On sait qu'en pareil cas les astringents sont d'un faible secours, que les *grands lavages* du rein par ingestion d'eau ont souvent plus d'action et que dans les cas graves où l'hémorragie se répète, l'ouverture de la capsule rénale avec simple incision a parfois suffi pour décongestionner le rein et arrêter l'hémorragie. Dieulafoy cite une observation d'hématurie de cause inconnue, guérie par l'emploi de la térébenthine.

Les hématuries *justiciables d'un traitement* sont toutes des *hématuries vésicales* pour lesquelles il faut renvoyer aux traités spéciaux. Chemin faisant, nous avons mentionné quelques-unes des indications et contre-indications du cathétérisme en pareil cas. Nous rappellerons qu'il ne faut intervenir que dans les circonstances où la vessie remplie de caillots ne peut se vider, elle sera débarrassée à l'aide d'une grosse sonde, le malade étant couché. Une main appliquée sur le bas-ventre mobilisera les caillots ; on obtiendra le déplacement des concrétions sanguines en engageant le malade à tousser. Si ces diverses tentatives ne donnent aucun résultat, on se servira d'une seringue à large canule en faisant des aspirations fortes et brusques. Souvent le repos absolu, des boissons abondantes et des préparations anti-hémorragiques suffiront pour libérer la vessie.

Une fois la crise passée, on devra pratiquer le cathétérisme avec des sondes métalliques pour s'assurer qu'il n'existe pas de calculs. Enfin, dans les cas les plus graves et les plus urgents, il ne faut pas oublier que, d'après Bazy et Guyon, l'un des moyens les plus efficaces d'obtenir l'hémostase, c'est de pra-

[1] LANCEREAUX. Hémorragies névropathiques des organes génito-urinaires (Hématuries) *Ann. des mal. des org. gén. ur.*, 1900.

tiquer l'*ouverture de la vessie par la voie hypogastrique*. On la fera suivre, s'il y a lieu, de l'ablation partielle ou totale des tumeurs causes premières des accidents.

En général, on doit débarrasser tout d'abord la vessie des caillots qui l'obstruent, la laver à grande eau, et lorsqu'il s'agira d'hémorragies prostatiques laisser une *sonde à demeure* pour éviter le retour des accidents.

CHAPITRE IX

DE L'HÉMOGLOBINURIE

L'*hémoglobinurie* est caractérisée par la présence de l'*hémoglobine dans l'urine*. Cette substance s'y trouve à l'état de dissolution. L'urine contient aussi de l'albumine, mais, fait essentiel, on n'y trouve pas ou l'on n'y rencontre qu'un nombre insignifiant de globules sanguins.

La clinique et l'expérimentation ont permis de reconnaître dans l'hémoglobinurie trois variétés :

A. L'hémoglobinurie dite paroxystique ou essentielle ;
B. L'hémoglobinurie symptomatique des maladies générales ;
C. L'hémoglobinurie toxique et expérimentale.

La première et la dernière de ces formes ont une importance de premier ordre. La deuxième variété est plus rare et d'un intérêt moins immédiat.

Celle que les médecins ont eu le plus souvent occasion de rencontrer est l'hémoglobinurie paroxystique. C'est par elle qu'il est préférable de commencer la description de l'hémoglobinurie.

A. — DE L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE — HÉMOGLOBINURIE A FRIGORE

C'est à G. Harley qu'on doit les premières indications sur cette maladie qu'il appelle *intermittent hæmaturia* (1).

Des faits analogues furent bientôt publiés en Angleterre par Dickinson, Gull (intermittent hæmatinuria) ; Murchison, Pavy (paroxysmal hæmaturia) ; Hassal (winter hæmaturia) (1865) ; Thudicum (intermittent cruenturesis) ; Warburton Begbie (1875) ; W. Roberts (paroxysmal hæmatinuria) (2).

En Allemagne paraissent les observations de Kobert (3) et Lichtheim (periodische Hæmoglobinurie) ; de Kuessner (4) (paroxysmale Hæmoglobinurie). Les travaux de Murri en Italie (5), de Clément (6), Lépine (7), et Ramlot (8) en France

(1) *Med.-ch. Trans.*, LXVIII, 1864, p. 161.
(2) W. Roberts. *Paroxysmal Hæmatinuria in Reynold's system of medicine*, t. V, 1879.
(3) *Berl. klin. Woch.*, 1878.
(4) *Deutsch med. Woch.*, 1879.
(5) Murri. L'hémoglobinurie *a frigore*. *Rivist clin. di Bologna*, 1879, et Hémoglobinurie et Syphilis, *ibid.*, 1885.
(6) *Lyon méd.*, 1880.
(7) *Revue mens.*, 1880.
(8) Ramlot. *Revue mens.*, 1880.

complètent l'histoire de l'hémoglobinurie jusqu'à la publication de l'observation de Mesnet [1], et de Chwosteck [2], où toutes ces indications sont contenues.

Suivant Mesnet, à la dénomination d'hémoglobinurie paroxystique, on doit substituer celle d'hémoglobinurie *a frigore*, mieux en rapport avec l'étiologie et les caractères de cette affection. Son observation démontre, en effet, d'une façon péremptoire que la crise ou l'accès d'hémoglobinurie peuvent être provoqués à volonté en soumettant le malade à l'action du froid. Donc, si l'on doit reconnaître l'existence d'une hémoglobinurie *paroxystique*, *paroxysmale*, *périodique*, d'une *hématinurie hivernale*, il ne faut pas oublier que dans cette maladie le passage de l'hémoglobine dans l'urine est un symptôme accidentel, transitoire sous la dépendance d'une cause bien déterminée, l'*impression du froid*. Nous verrons cependant que le froid n'est pas le seul facteur déterminant de l'accès.

Description de l'accès. — Rien de plus net ni de mieux établi que la symptomatologie de cette singulière affection.

Le malade de Mesnet racontait que, trois ans auparavant, il s'aperçut, à sa grande surprise, qu'il rendait des urines couleur *de vin rouge*. N'ayant éprouvé aucun malaise, il ne prit aucun soin de cette indisposition. Plus tard, il remarqua que le phénomène se reproduisait invariablement chaque fois qu'il subissait l'impression du froid, et surtout du froid aux pieds. Pendant l'été, cet accident ne survenait pas ; l'hiver il était fréquent, cependant le malade pouvait s'y soustraire en restant au lit et en évitant avec soin toute occasion de refroidissement.

Le jour de son entrée, les urines étaient claires, limpides, ne contenant ni globules sanguins, ni albumine. Le lendemain, après s'être exposé à une température de 0°, il accusa, au bout de 15 à 20 minutes, une sensation de froid aux pieds, de légers frissonnements, une céphalalgie intense avec état semi-vertigineux, une constriction douloureuse à l'épigastre, un malaise général avec légère torpeur, mais sans nausées ni vomissements.

La *température* prise avant l'accès était de 36° ; pendant la crise de 38°. Le malade se remit au lit, qu'il ne quitta pas de toute la journée, et donna toutes les heures une petite quantité d'urine afin de permettre d'en suivre les modifications.

L'*urine*, rendue après une demi-heure d'exposition au froid et après les symptômes généraux perçus, était rosée, translucide, couleur de vin de Bordeaux. Examinée au spectroscope (Hayem), elle donnait d'une façon très nette les *raies spectrales de l'hémoglobine*, alors que le microscope n'y découvrait aucune trace de globules sanguins. Elle contenait en abondance de l'albumine.

Deux heures plus tard, l'urine était beaucoup plus rouge et plus foncée, couleur vin de Malaga ; cette teinte ne se modifia guère pendant l'heure qui suivit, puis elle commença à pâlir, redevint rouge vin de Bordeaux. Vers la fin de la journée, les urines avaient repris leur couleur naturelle en même temps que l'albuminurie s'était dissipée.

(1) De l'hémoglobinurie *a frigore*. *Arch. de méd.*, 1881.
(2) CHWOSTECK, *Ueber das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie.*

Chez le malade en question, l'expérience répétée à cinq reprises différentes dans l'espace d'un mois et demi donna un résultat identique.

L'accès si caractéristique dans sa marche se reproduit à quelques nuances près chez tous les malades qui ont été observés avec soin. C'est presque toujours à la suite d'un *refroidissement*, chez un homme d'âge moyen, de 20 à 40 ans, quelquefois à la suite d'une *marche prolongée* (1), de fatigues, d'exercices musculaires et de surmenage, beaucoup plus rarement sans cause appréciable, que la crise se manifeste.

Le *frisson* peut être assez violent, il est toujours accompagné d'un sentiment de grand malaise et de lassitude avec douleurs dans le dos, au niveau de la région lombaire et jusque dans les cuisses. La face est pâle, les lèvres cyanosées, le corps paraît froid, mais la température se relève bientôt lorsque le malade est porté au lit. Le thermomètre accuse une différence notable entre la sensation éprouvée à la main et la température centrale, qui peut s'élever jusqu'à 39°,5. Le facies alors s'anime.

Si l'accès a été intense, ou si le malade a été exposé pendant plusieurs jours à des refroidissements successifs, les urines peuvent offrir la coloration du vin de Porto. Rares tout d'abord, elles augmentent au point de dépasser deux et même trois litres à mesure que leur teinte s'éclaircit et qu'elles redeviennent normales. Les sensations de lassitude et de courbature subsistent alors que la plupart des autres signes ont depuis longtemps disparu.

Tels sont les cas ordinaires, mais à côté d'eux on peut observer chez le même sujet une foule d'accès d'intensité variable. Les uns, véritables *accès avortés*, se caractérisent par des frissons, quelques bâillements, une légère courbature, une ou deux mictions d'urines albumineuses mais non colorées (Giraudeau) (2).

Dans certains accès particulièrement violents, on a relevé la production d'*urticaire* et de *purpura*, le *gonflement de la rate et du foie* avec sensation douloureuse accrue par la pression à leur niveau, l'apparition d'un ictère plus ou moins foncé ne s'accompagnant pas de la présence de bile dans l'urine (ictère hémaphéique ou urobilique), persistant souvent après la disparition des autres symptômes.

On a signalé aussi l'*œdème aigu* de la peau (Max Joseph), des ecchymoses phlycténoïdes au niveau des oreilles, des *gangrènes partielles* du nez, des joues, du pavillon de l'oreille, des extrémités inférieures.

Les malades qui, sous l'influence de la cause la plus légère, sont aptes à présenter des accès d'hémoglobinurie, peuvent de temps à autre subir des crises un peu plus fortes. L'observation montre toutefois que chez les personnes les plus prédisposées on peut régler les accès en les soumettant au froid pendant un temps plus ou moins long, ou en les réchauffant avec plus ou moins de rapidité lorsque la crise est ouverte (Mackensie, Kuessner).

On a même pu créer des *hémoglobinuries partielles* pour ainsi dire en plongeant un segment de membre et même un seul doigt dans un mélange réfrigérant. Des faits de cet ordre ont été invoqués en faveur de la théorie de l'*hémoglobinémie*, dont nous parlerons bientôt.

(1) A. Robin. De l'hémoglobinurie paroxystique provoquée par la marche. *Soc. méd. hôp.*, 1888. — Anatomie path. pathogénie et traitement, *ibid.*

(2) Giraudeau. De l'hémoglobinurie paroxystique. In *Arch. gén. méd.*, 1889.

Immédiatement après les accès dont la fin est en général marquée par une *transpiration très abondante*, suivie presque toujours de guérison, les malades ont pendant quelques jours un facies pâle, jaunâtre, anémique. La teinte jaunâtre ne persiste pas longtemps, mais la peau est toujours un peu pâle (Mesnet), surtout quand les accès sont séparés par de légers intervalles. Il existe parfois des bruits extracardiaques, une tendance à la fatigue et à l'essoufflement, aussi, comprend-on que les individus sujets à l'hémoglobinurie paroxystique aient peu de goût pour le travail, et se rendent compte de ne pouvoir donner un effort soutenu.

Il est rare que l'accès soit unique, on le voit se reproduire presque toujours à plusieurs mois d'intervalle, et la cause qui lui a donné naissance est la même qui provoque son retour.

La durée de la maladie est indéterminée, elle peut guérir spontanément alors que tous les traitements ont échoué. Cependant on paraît avoir obtenu des succès en soumettant les malades à un traitement général lorsque l'impaludisme ou la syphilis paraissaient être la cause première des accidents.

Caractères de l'urine. — La coloration anormale de l'urine est le signe qui a permis de séparer cliniquement l'hémoglobinurie des autres états où l'urine apparaît colorée en rouge plus ou moins vif. Souvent, en effet, les symptômes généraux sont à peine esquissés, alors que le changement si particulier des urines est flagrant.

En Angleterre, on a comparé la couleur des urines émises pendant la période des accès au vin de Porto, de Xérès, à l'indigo, à la suie, au porter (Hénocque) (1); en France, en Allemagne et en Italie, au café, au chocolat, ou plus simplement aux couleurs variant du rouge franc au rouge brun foncé, et pouvant par une série d'échelons atteindre le brun noir pour redescendre à la coloration normale (Mesnet). L'intensité de la coloration correspond à la quantité d'hémoglobine contenue dans l'urine (du Cazal et Murri).

On n'observe pas toujours les deux séries ascendante et descendante des couleurs signalées par Mesnet dans l'hémoglobinurie provoquée. En effet, le maximum de coloration peut être atteint très rapidement et l'on assiste seulement à la période de descente et de décoloration (du Cazal, Rosenbach, Barrion). Tous les médecins ont signalé la non-transparence des urines et la production d'un dépôt brunâtre, quand elles sont abandonnées au repos.

L'urine est en général acide (Hayem, Hénocque). Les réactions obtenues par la teinture de gaïac et par le réactif de Heller, suffisantes pour démontrer la présence d'une matière colorante dérivée du sang, ne permettent pas de dire sous quel état chimique se trouve la matière colorante en suspension.

Après les tentatives de Gull, Harley, Greenhow, Roberts, on crut pouvoir affirmer la dissolution de l'hématine, et ce n'est qu'en 1872 que Scheidlen affirma la présence de l'hémoglobine en s'appuyant sur les *caractères spectroscopiques* de la substance dissoute.

Cet auteur a en effet observé et décrit les *deux bandes de l'oxyhémoglobine* dans l'urine d'un malade, et de plus la transformation de ces deux bandes en bande unique d'hémoglobine réduite sous l'influence du sulfure d'ammonium,

(1) HÉNOCQUE. Art. HÉMOGLOBINURIE. *Dict. encycl. des sc. méd.*

enfin l'action de l'oxyde de carbone déterminant l'apparition de deux nouvelles bandes résistant à l'action du sulfhydrate d'ammonium, d'où il a conclu à la présence d'oxyhémoglobine, et d'hémoglobine réduite. Tous les observateurs ont vérifié ces résultats.

Des travaux plus rapprochés de nous ont établi que l'hémoglobine pouvait s'altérer spontanément dans l'organisme ou sous l'influence des médicaments. D'après Masoin, certaines substances transformeraient l'hémoglobine en méthémoglobine, ce sont : le nitrite de soude, le chlorate de soude, l'aniline et l'antifébrine. Les alcalins s'opposeraient à cette transformation, d'où la méthode thérapeutique qu'il préconise. Ainsi, de temps à autre, la matière colorante trouvée dans l'urine est la méthémoglobine (Mac-Munn). Pour cette raison quelques auteurs ont proposé de donner à la maladie le nom de *méthémoglobinurie.* Ce serait une exagération, dit Hénocque, car les deux ordres de faits se rencontrent. On sait qu'au spectroscope la méthémoglobine se caractérise par l'apparition de *trois raies* dont les deux extrêmes correspondent à celles de l'oxyhémoglobine et la troisième, située entre les deux autres, entre C et D du spectre. En d'autres termes, outre les deux bandes placées dans le jaune et le jaune vert, il y a une troisième bande dans le rouge orangé [1].

Si l'hémoglobine s'altère davantage, on peut trouver au spectroscope la réduction de l'hématine et principalement de l'hématine acide. Il est probable que dans ces cas il y a eu des altérations particulières de l'urine, soit dans la vessie par excès d'oxalate, soit dans l'urine après son émission (Hénocque).

Il est difficile d'apprécier la *quantité de matière colorante* contenue dans l'urine. Hayem (obs. Mesnet) et Hénocque, dans une observation de Salle, ont estimé que l'urine pouvait contenir 7 parties de sang pour 100 d'urine. Salle accepte le chiffre de 12 pour 100.

Nous avons dit au début que l'hémoglobinurie n'allait jamais sans *albuminurie.* Cette albuminurie peut précéder l'hémoglobinurie et se prolonger au delà de l'époque où l'hémoglobine peut être constatée dans l'urine ; de toute façon elle est toujours présente tant que l'hémoglobinurie dure. L'albumine trouvée dans l'urine est à l'instar de la séro-globuline coagulable par la chaleur et l'acide nitrique. Gull avait cru que l'urine contenait de la *globuline* à l'exception de toute autre substance albuminoïde, mais Saundby a montré que les deux albumines du sérum existaient dans le précipité.

Certains auteurs ont dernièrement soutenu que l'albuminurie et l'hémoglobinurie pouvaient se remplacer et ont décrit une *albuminurie paroxystique* alternant avec des accès d'hémoglobinurie. Ces deux symptômes auraient dans ces conditions la même valeur clinique.

On a noté dans quelques observations le caractère *héréditaire* et *familial* de l'hémoglobinurie. Pour ce motif l'hémoglobinurie a été rapprochée de l'*albuminurie orthostatique.* Chez un malade de Comby l'assimilation était absolue, le seul fait de conseiller au malade de quitter la position horizontale pour faire quelques pas suffisait pour provoquer immédiatement un accès d'hémoglobinurie.

Il est inutile d'insister sur l'absence de globules sanguins dans le dépôt trouvé dans le dépôt urinaire. Quand on en trouve, ils sont si peu nombreux et

[1] HÉNOCQUE. Art. HÉMOGLOBINE. *Dict. encyclop.*

tellement déformés qu'il n'y a pas lieu d'en tenir compte. Cette absence de globules suffira toujours dans les cas douteux à différencier l'hémoglobinurie de l'hématurie.

D'autre part, l'*examen spectroscopique* à défaut de recherches cliniques permettra toujours de distinguer les urines hémoglobinuriques des modifications de couleur dues à certains aliments ou médicaments (rhubarbe, séné, semen-contra, acide phénique, salol) et parfois encore à des pigments biliaires et à l'urobiline.

Il est possible que l'on soit exceptionnellement appelé à différencier l'*hémoglobinurie* de l'*hématoporphyrinurie.* L'hématoporphyrine semble être une hématine dépourvue de fer analogue à la *bilirubine*, mais assez éloignée de l'hémoglobine.

On sait, en effet, que l'hémoglobine peut se dédoubler en une globuline et un pigment ferrugineux, l'hématine. L'hématoporphyrine proviendrait d'une altération de l'hématine privée de son fer.

On l'a signalée dans l'intoxication par le sulfonal, dans le saturnisme, et à la suite des hémorragies intestinales.

Stokvis et Kayzer la considèrent comme un élément constant de la bile et de l'urine.

Il faut savoir que l'hématoporphyrine pourrait augmenter sous l'influence d'une alimentation carnée, ainsi qu'à la suite d'ingestion de légumes verts riches en chlorophylle.

L'hématoporphyrinurie qui n'existe en réalité que lorsqu'il y a beaucoup d'hématoporphyrine se traduit par des urines couleur vin de Bordeaux.

On précipite l'hématoporphyrine en alcalinisant l'urine par la soude, elle se précipite aussi avec les phosphates; on la redissout et on la caractérise au spectroscope.

On trouve en outre dans l'urine un dépôt assez abondant qui se décompose sous le microscope en amas granuleux, amorphes, à l'état de poussières, de blocs plus ou moins volumineux ou de cylindres brunâtres et grenus (Harley). Ils peuvent manquer; on ne rencontre alors que des cylindres hyalins. Ponfick a décrit des cylindres semblables dans l'urine après la transfusion. La matière granuleuse du dépôt urinaire est brunâtre; elle renferme quelquefois des cristaux d'hématine (Gull), d'hématoïdine (Neale), ou des cristaux bleuâtres ou noirâtres mal définis, mélangés à des urates et des oxalates. Les oxalates sont souvent très abondants et quelques auteurs leur ont attribué un rôle important, sinon prépondérant, dans les altérations de la matière colorante et des globules du sang [1].

La densité des urines est élevée; elles sont très acides par les sels qu'elles contiennent; l'urée dépasse quelquefois le chiffre normal et la quantité d'urine rendue quotidiennement après l'accès peut atteindre de 2 à 5 litres. D'après Hénocque, ni la présence fortuite de la bile, ni la constatation de l'urobiline n'ont grande importance, car elles ne se rencontrent pas souvent et elles sont toujours en petite quantité.

On a signalé aussi la coexistence d'une néphrite (Lépine, Saundby, Legg), ou de la lithiase (Sutton, 1878).

[1] A. Boursier. Gravelle oxalique et hémoglobinurie paroxystique ou *a frigore*. *Ann. des mal. des org. gén. ur.*, 1892.

État du sang. — Le sang des hémoglobinuriques ne présenterait, d'après Hayem, rien de particulier dans les périodes interparoxysmales. Au moment de la crise, la coagulation serait plus facilement obtenue et le caillot, une fois formé, aurait une tendance à se redissoudre (Hayem).

Il ne paraît pas cependant que le sang soit plus fluide. On aurait pu supposer *a priori* que les hémoglobinuriques étaient *des hémophiles*. L'observation ne justifie pas cette idée, tout au plus a-t-on remarqué qu'au moment des accès l'application des ventouses pouvait provoquer des écoulements de sang assez considérables.

Certains auteurs ont trouvé les globules rouges très vulnérables (Murri et Boas), déformés, irréguliers, n'ayant plus de tendance à se disposer en piles. Hayem au contraire (obs. Mesnet) n'a rien vu de semblable, mais, au moment des crises, le sang lui a paru offrir les caractères atténués du sang phlegmasique, c'est-à-dire un léger épaississement du réticulum fibrineux et une disposition particulière des piles d'hématies. Enfin, au moment de la perte hémoglobinurique, on constate une légère augmentation de globules blancs, une diminution assez sensible de globules rouges et, deux jours après, une poussée d'hématoblastes et de globules nains indiquant une suractivité hématologique en disproportion avec la perte subie par l'organisme. Vaquez et Marcano [1] ont observé un accès d'hémoglobinurie ayant détruit 1/9 des hématies et 1/5 de l'hémoglobine totale si l'on tient compte de la soustraction hémoglobinique faite aux globules restants.

Tous les auteurs qui ont étudié cette question ont constaté la diminution notable des globules rouges au moment de l'accès et leur reconstitution rapide une fois l'accès passé (Clément, Lépine, Gœtz).

Enfin, sur la question si controversée de l'*hémoglobinhémie*, on a signalé parfois la *dissolution de l'hémoglobine dans le sérum*. Kuessner la relève dans 6 accès; Stolnikoff, du Cazal, Boas, ont mentionné des observations analogues; Hayem retrouve l'oxyhémoglobine dans le sérum, mais en proportion sensiblement la même pendant les accès et dans leur intervalle. Hénocque indique en dehors des crises 1 pour 100 d'oxyhémoglobine dans le sérum et pendant l'accès au moins 2 pour 100; Lichtheim, Fleischer, ont retrouvé l'hémoglobine dans le sang obtenu par l'application de ventouses scarifiées.

B. — *HÉMOGLOBINURIES SYMPTOMATIQUES DES MALADIES GÉNÉRALES*

L'hémoglobinurie a été observée dans un certain nombre de maladies infectieuses : l'*ictère grave* (Murri); le *typhus abdominal* (Vogel); la *scarlatine* (Heubner); la *diphtérie*, la *variole hémorragique*, le *rhumatisme articulaire aigu* (Hayem); la *fièvre typhoïde* (Klemperer); la *pneumonie* (Krempel) [2]; l'infection consécutive à l'action du *Proteus vulgaris* (Lion) [3].

Dans tous ces cas, l'hémoglobinurie est un accident exceptionnel et de second plan. Il en est de même dans une maladie infectieuse des nouveau-nés appelée maladie *bronzée hématique* de Winckel et de Charrin, maladie que Liouville a décrite sous le nom d'*ictère noir*. Mais, le phénomène ne prend toute sa valeur

[1] Vaquez et Marcano. *Soc. de biol.*, 1896.
[2] Krempel. *L'hémoglobinurie consécutive aux maladies infectieuses.* Wurzburg, 1893.
[3] Lion. *Soc. biol.*, 1894.

que dans certaines formes d'impaludisme où il apparaît avec une intensité exceptionnelle. C'est à cette variété que s'applique la description que nous donnons ici.

HÉMOGLOBINURIE PALUSTRE — FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE

Suivant Kelsch et Kiener, la *fièvre bilieuse hémoglobinurique* est souvent grave et correspond à une intoxication forte. Les individus chez lesquels elle se déclare sont presque toujours d'anciens résidents, d'anciens fébricitants et des cachectiques. Elle se rapproche donc dans une certaine mesure de l'hémoglobinurie paroxystique, pour la production de laquelle beaucoup d'observateurs pensent qu'une modification profonde de l'organisme est indispensable.

Certains médecins de marine supposent en plus que l'hémoglobinurie palustre résulte de l'action combinée du froid et du miasme paludéen (Corre). Rare en Algérie, elle ne s'observe guère que dans la zone tropicale des trois continents; au Sénégal et au Gabon elle entrerait pour un tiers dans la mortalité générale de la malaria. C'est par exception que des malades revenus des colonies ont eu des accès hémoglobinuriques en France. Kelsch et Kiener en citent un fait du Sénégal; Rouvier, de Montpellier, un autre du Gabon.

Symptômes. — La fièvre bilieuse hémoglobinurique se présente sous la forme légère ou sous la forme grave.

Dans la forme légère, on voit les malades présenter un accès débutant en général dans la matinée et précédé d'un violent frisson; bientôt surviennent des vomissements alimentaires, puis bilieux, qui continuent tout l'après-midi. Vers trois heures, émission d'une urine claire peu colorée; à cinq heures, au moment de l'acmé, température de 41°,4 avec émission d'une urine couleur de café noir donnant au spectroscope les deux bandes de l'oxyhémoglobine et laissant déposer une matière granuleuse jaunâtre contenant un très petit nombre de globules rouges.

L'accès hémoglobinurique est rarement isolé, il est précédé généralement par quelques accès simples ou bilieux. La durée de chaque accès ne dépasse pas douze ou trente-six heures, c'est-à-dire la durée d'un accès ordinaire. L'*hémoglobinurie* se déclare ordinairement en même temps que la fièvre, mais peut anticiper ou retarder sur le début du frisson; elle atteint son maximum d'intensité pendant le stade de chaleur et décroît ou cesse brusquement pendant la défervescence; le lendemain de l'accès, l'urine contient quelquefois encore de l'hémoglobine.

Les phénomènes bilieux sont en général d'une grande intensité; presque toujours, en même temps que les vomissements, des selles bilieuses se produisent, l'ictère devient apparent, et une rachialgie lombo-dorsale irradiée sur le trajet des uretères est l'indice d'une congestion rénale intense.

Corre a signalé dans les urines les gammes de coloration ascendante et descendante. Les urines contiennent, au moment de l'accès du *pigment biliaire*, difficile à déceler quand elles sont foncées, de l'*urobiline* et de l'*albumine* souvent très abondante, qui disparaît en même temps que l'hémoglobinurie (1).

(1) RENDU et POULAIN. Note sur un cas d'accès hémoglobinurique d'origine palustre. *Soc. méd. hôp.*, 1900.

On trouve dans le dépôt urinaire des sédiments gris rougeâtre. Le microscope y découvre des cylindres hyalins et une substance granuleuse jaunâtre ou brunâtre en couche assez épaisse, soit libre, soit adhérente aux cylindres, ou même incorporée à leur substance.

La *forme grave* présente plusieurs variétés :

1° Dans la *forme grave ordinaire*, la fièvre une fois installée après le premier accès et l'apparition de la rachialgie, de l'hémoglobinurie et des vomissements, prend le *type rémittent ou subcontinu*. Les vomissements deviennent porracés, noirâtres; ils augmentent de fréquence, l'ictère se montre beaucoup plus intense, la diarrhée est incessante, les urines sont noires, et la mort arrive dans le collapsus;

2° Dans une deuxième variété, les urines se suppriment complètement, l'*anurie* est absolue, et le malade est emporté en un jour, quelquefois en quelques heures (forme sidérante);

3° Dans une troisième forme, dite *urémique*, on voit, après un premier accès hémoglobinurique, l'urine devenir rare et fortement albumineuse, sa teneur en urée est faible. Un nouvel accès hémoglobinurique se produit, la courbe de l'urée baisse encore et ainsi de suite. Graduellement les forces du malade déclinent, la langue se sèche, les vomissements bilieux deviennent abondants; une céphalalgie gravative, quelquefois une dyspnée sans lésion thoracique, reviennent par accès, l'intelligence se trouble, le malade reste somnolent, présente un délire calme, puis des mouvements convulsifs apparaissent et la mort survient dans le coma. La durée de cette forme est, d'après trois observations empruntées à Kelsch et Kiener, de dix-sept, vingt-deux, vingt-trois jours.

Dans un de ces faits, les reins mous, volumineux, blanchâtres, parsemés de *taches acajou*, pesaient l'un 510 grammes, l'autre 530 grammes.

L'examen *spectroscopique* démontre dans tous les cas que la matière colorante contenue dans l'urine est l'*hémoglobine* (Corre, de Karamitsas, Kelsch et Kiener, Venturini), mais la présence de l'hémoglobine ne suffit pas, suivant Kelsch et Kiener, à rendre compte des colorations brunes ou noires, car le mélange à l'urine d'une solution concentrée d'hémoglobine ne les produit pas. Il existe, en effet, suivant eux, outre la *méthémoglobine*, de l'*hématine*, une grande quantité de *matière colorante biliaire*, de l'*urobiline* (Venturini) et dans le dépôt une *substance granuleuse très abondante*, *de couleur gris brun* et de nature indéterminée.

Cette matière pigmentaire amorphe se retrouve dans les reins aux autopsies; la coloration des organes varie du rouge brun sombre au jaune brun clair ou café au lait; quand leur coloration n'est pas très accentuée, on voit à leur surface des *taches pigmentaires* très nettes donnant à l'organe un aspect moucheté et que Pellarin croyait être produit par des ecchymoses. Les coupes pratiquées pour l'examen histologique sont *brunâtres*, *ternes* et *opaques*, les lésions sont très prononcées au niveau des *tubes sécréteurs* et des *branches larges* de l'anse de Henle.

L'opacité des cellules est due à l'infiltration du protoplasma par une substance colorante diffuse et par des *granulations pigmentaires* que l'action de la potasse rend plus évidentes et que les forts grossissements permettent seuls quelquefois de distinguer. Il y a de plus des lésions cellulaires multiples avec

sécrétions hyalines dans les tubes. On y remarque aussi, obstruant les tubes, une poussière fine ou grenue du même aspect que le pigment. Lorsque l'hémoglobinurie a été forte, ces granulations atteignent *le diamètre d'un globule sanguin même à l'intérieur des cellules.*

Les *glomérules ne contiennent pas de pigment*, sauf exception et à l'état de poussière très ténue. Les hémorragies dans les tubes collecteurs et les lésions inflammatoires ne s'observent que dans les cas où la maladie ayant eu une durée relativement longue a été précédée par une forte élimination hémoglobinique. « D'où l'on peut conclure que les lésions dépendent moins de l'action directe du poison palustre sur le rein que de l'irritation produite dans la glande par le passage de l'hémoglobine et de ses dérivés, opinion confirmée d'autre part par l'existence de lésions analogues constatées par divers observateurs dans les empoisonnements par les agents destructeurs des globules rouges » (Kelsch et Kiener).

L'hémoglobine et la méthémoglobine aborderaient les cellules à l'état de matière colorante diffuse; sous l'influence d'une élaboration accomplie dans le protoplasma, ces substances solubles seraient précipitées sous forme de pigment.

Signalons à titre de curiosité les faits d'hémoglobinurie considérés comme survenant chez les paludéens sous l'*influence de la quinine.* D'après Tomaselli [1] et Grocco [2] le phénomène se produirait avec des doses assez faibles, que le malade soit ou non sous l'influence d'un accès. Une dose de 40 centigrammes suffirait pour provoquer une fièvre dangereuse.

L'accès d'hémoglobinurie quinique ressemblerait à un accès d'hémoglobinurie *a frigore.* L'action de la quinine sur l'organisme ne serait pas directe, il s'agirait d'une réaction particulière du parasite vis-à-vis de la quinine.

Il est presque inutile d'ajouter que cette opinion est combattue par presque tous les médecins coloniaux [3]. Il est en effet surabondamment démontré que les fièvres palustres à urines noires ont été connues de toute antiquité, c'est-à-dire bien avant l'introduction du quinquina en Europe et que les accès se présentent chez des malades n'ayant jamais pris de quinine, ou n'étant plus sous l'influence du traitement quinique depuis de longs mois.

L'hémoglobinurie a été encore attribuée à des maladies non infectieuses. On l'aurait observée dans le cours d'*affections cardiaques*, chez les malades dont le système artériel est en mauvais état, et surtout chez ceux atteints de *néphrite chronique* [4]. Dans une observation de Lépine, l'accès survenait vers minuit à la suite d'excès alcooliques ou d'une fatigue quelconque.

Il faut rapprocher de l'hémoglobinurie palustre certaines modifications similaires des urines observées chez les animaux.

L'*hématurie du bœuf, celle des moutons*, observées par Babès [5] dans les

[1] Tomaselli. La intossicazione chinica o febbre ittero-ematurica da chinino. *Congr. di med. in Roma*, 1888.

[2] Grocco. *Arch. italiennes de clin. méd.*, 1898, p. 716.

[3] Voir la discussion engagée sur ce sujet à la section de médecine coloniale au Congrès de 1900.

[4] Bécart. *Des hémoglobinuries brightiques.* Th. Paris, 1895.

[5] Babès. *Acad. des sc.*, 1888, 1890, 1892. — *Virchow's Archiv.* Bd CXV.

contrées marécageuses de la Roumanie, dues toutes deux à des parasites peut-être plus voisins des protozoaires que des bactéries, ont déjà des analogies avec la forme que nous venons de décrire.

Depuis, Th. Smith décrivit sous le nom de maladie du Texas une affection sévissant sur les bêtes à cornes due au *pirosoma bigeminum* que l'on doit ranger parmi les protozoaires.

Plus récemment J. Lignières[1] a donné la relation d'une épidémie des bovidés connue dans la République Argentine et dans l'Uruguay sous le nom de Tristeza et qui serait identique à la fièvre du Texas observée aux États-Unis par Smith. Il a vu des accès d'hémoglobinurie et confirmé le rôle pathogénique du *piroplasma bigeminum*, comme parasite hématolytique.

A. Krogius et van Hellens[2] ont observé de leur côté en Finlande une hémoglobinurie du gros bétail qui serait due à un hématozoaire très voisin de celui de la malaria. La maladie évolue cliniquement comme l'hémoglobinurie palustre chez l'homme.

C. — *HÉMOGLOBINURIE EXPÉRIMENTALE ET TOXIQUE*

On sait qu'à l'état normal l'hémoglobine est intimement liée aux globules rouges. Si, à l'exemple d'Hermann, Kühne, Leyden, on injecte de l'eau, de l'hémoglobine dissoute ou des acides biliaires dans le sang, l'hémoglobine libre qui résulte de ces traumatismes se transforme dans le sang en matière colorante biliaire. Le foie éliminerait cette hémoglobine transformée qui, suivant sa quantité, produirait ou non la polycholie (Tarchanoff).

Ponfick[3], dans une série de mémoires, a étudié la décoloration et la fragmentation des globules sanguins. Dans un important travail sur la transfusion, il établit qu'il n'y a pas toujours hémoglobinurie ; mais, si la destruction globulaire dépasse un certain degré, les canaux urinifères sont obstrués par des détritus globulaires si nombreux, que l'anurie peut en être la conséquence. Quand au contraire l'hémoglobine dissoute dans le sang s'y trouve *en petite quantité*, elle est détruite dans l'organisme et n'apparaît pas dans l'urine, c'est là une sorte d'hémoglobinhémie latente que l'on observe à la suite des brûlures et des empoisonnements par certains champignons. Tant que la destruction globulaire n'a pas atteint un certain degré, sans être excessive toutefois, puisque dans ce cas l'anurie survient, la rate et la moelle des os s'emparent des détritus globulaires, les élaborent et les transforment en pigment.

Au *degré moyen* d'altération du sang, les organes destructeurs sont insuffisants pour la réduction de l'hémoglobine totale et tous les organes entrent en jeu, aussi observe-t-on l'hémoglobinurie avec oligurie ou anurie et ictère. Certains auteurs ayant signalé la production de l'hémoglobinurie dans plusieurs maladies infectieuses comme le typhus et la scarlatine, d'autres à la suite des empoisonnements par l'acide phénique, l'hydrogène arsénié, le chlorate de potasse (Marchand), l'acide pyrogallique (Neisser), l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, le naphtol, la quinine, la toluylendiamine, le phosphore,

(1) J. Lignières. Sur la tristeza. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1901.
(2) J. Lignières. *Arch. de méd. expér.*, 1894.
(3) Ponfick. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion. *Virchow's Arch. und erlin. klin. Woch.*, 1876 et 1877. — *Virchow's Archiv.*, 1882.

l'hydrogène sulfuré, les champignons, l'insolation, le coup de chaleur, les brûlures, Ponfick reprit la question [1] et soutint que toutes les substances qui agissent sur le sang, quel que soit leur mode d'introduction (injection intraveineuse ou sous-cutanée, absorption par l'estomac ou le poumon,), déterminent soit la fragmentation des globules qui sont éliminés à l'état de blocs et se réduisent ultérieurement dans les organes, soit la dissolution de l'hémoglobine qui abandonne le globule. Cette hémoglobine représente une substance étrangère qui doit être éliminée.

Dans les cas bénins, lorsque les globules sont fragmentés, les petits blocs qui résultent de leur fragmentation sont repris par la rate, qui se tuméfie et constitue une véritable tumeur *spodogène* (σποδος, écume, scorie), le travail de retrait de la rate est achevé en quelques semaines. Si c'est au contraire l'hémoglobine dissoute qui domine, le premier émonctoire est le foie, qui sécrète une bile extrêmement riche en matière colorante.

Au *deuxième degré* de l'intoxication, lorsque l'hémoglobine dissoute est très abondante, l'hémoglobinurie apparaît.

Au *degré le plus élevé*, l'oblitération des tubuli est si accusée que l'anurie en est la conséquence et malgré les efforts énergiques du cœur, la mort est le résultat de l'obstruction rénale par l'hémoglobine et ses dérivés. L'ictère survient dans ces conditions. Toutes les fois que l'agent destructeur des globules a mis en liberté plus d'hémoglobine que le foie, la rate et les reins n'en peuvent élaborer et éliminer dans un temps donné, l'hémoglobine se transforme bientôt en méthémoglobine et en hématine, puis en matière colorante biliaire qui se fixe dans les tissus.

Stadelmann [2] suppose, d'autre part, que dans l'empoisonnement par la *toluylendiamine*, l'ictère observé est un ictère par résorption dû à l'encombrement des canalicules par une bile trop épaisse. Afanassiew [3] fit de cette intoxication une étude très complète confirmant les résultats de Stadelmann.

Sur la question de l'hémoglobuminurie en général il accepte la division des agents destructeurs en deux classes comme Ponfick; il se sépare de lui en disant que les globules fragmentés peuvent être utilisés par le foie aussi bien que par la rate et qu'il en résulte de la polycholie et de l'ictère. Il en serait ainsi dans les formes graves de l'empoisonnement par la toluylendiamine; l'hémoglobine dissoute n'amènerait jamais d'ictère. L'*acide pyrogallique* produirait tantôt la fragmentation, tantôt l'hémoglobinhémie simple.

Engel et Kiener ont montré que cette division était trop schématique et qu'avec le même agent la toluylendiamine, suivant les doses employées et l'espèce animale en expérience, les résidus pigmentaires sont différents et que les organes où ils sont élaborés participent plus ou moins au travail réducteur.

Des expériences précédentes, des travaux complémentaires de Marchand, Lebedeff, Bencezu et surtout de Litten, il résulte que dans tous les cas où l'*hémoglobinhémie* est intense, le foie, la rate, la moelle des os, sont mis à contribution pour la réduction des globules fragmentés ou de l'hémoglobine détruite.

(1) PONFICK. Ueber Hämoglobinurie und ihre Folgen. *Berl. klin. Woch.*, 1883.
(2) STADELMANN. Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. *Arch. f. Exp. Path. und Pharm.*
(3) AFANASSIEW. Ueber Icterus und Hæmoglobinurie hervogerufen durch Toluylendiamin. *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1883, *und Virchow's Arch.*, 1884.

Ils indiquent tous que l'excès d'hémoglobine passe par les reins, mais que pour cela il faut que le sérum contienne l'hémoglobine en solution suffisamment concentrée. D'ailleurs, par la simple injection d'hémoglobine dans le sang on peut observer une accumulation d'hémoglobine à l'état de coagulum dans les canalicules de la substance médullaire (Litten). Dans toutes les circonstances où l'hémoglobinurie est confirmée, à la suite de l'intoxication par l'iode, la glycérine, le chlorate de potasse, l'hydrogène arsénié, on trouve des lésions rénales d'autant plus accentuées que l'hémoglobinhémie est plus intense.

En définitive, dit Hénocque, les lésions rénales sont évidemment la conséquence de l'élimination de l'hémoglobine et non la cause de la séparation de l'hémoglobine, ainsi qu'on l'a supposé. Autre fait important et qu'il est utile de rappeler, c'est que la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine a été observée dans le sang à la suite de l'empoisonnement par le chlorate de potasse et l'acide pyrogallique (Marchand). Il en est de même dans les intoxications par les nitrites, les vapeurs nitreuses et l'hydrogène arsénié. La méthémoglobine trouvée dans l'urine par Hoppe-Seyler et Mac-Munn préexiste donc souvent dans le sang et ne résulte pas d'une simple décomposition *in vitro.*

D. — *ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE*

Si nous rapprochons les résultats obtenus dans l'hémoglobinurie expérimentale des faits que Kelsch et Kiener et beaucoup de médecins de marine ont observés dans l'impaludisme, nous voyons des analogies nombreuses aussi bien dans les altérations du sang, du rein, et les modifications des urines que dans l'ensemble des phénomènes cliniques. Tous concluent avec Ponfick que dans les *atteintes légères* l'hémoglobinurie fait défaut et qu'elle ne survient que si les lésions du sang ont été profondes. Pour Kelsch et Kiener l'hémoglobinurie est toujours le signe d'une rapide et abondante dissolution des globules rouges correspondant, comme le dit Ponfick, au moins *au sixième* de la masse totale des hématies. Pour que l'hémoglobinurie ait lieu, la destruction globulaire doit donc être non seulement abondante, *mais rapide.*

L'hémoglobinurie est un phénomène de courte durée, elle atteint son maximum en quelques heures ou même en quelques instants ; elle dure rarement plus de vingt-quatre heures, à moins de rechutes. Mais, fait d'une importance majeure, une destruction d'un à deux millions de globules équivalente au cinquième ou même au tiers de la masse totale des hématies n'est pas suivie d'hémoglobinurie, lorsqu'elle s'accomplit dans l'espace de quelques jours, comme cela s'observe fréquemment dans les fièvres rémittentes graves.

Une fois l'hémoglobinurie constituée et suivant l'importance de la destruction globulaire, la fonction du rein peut être plus ou moins compromise. *Dès la première débâcle* pigmentaire, le rein, comme l'a parfaitement observé Ponfick dans ses expériences, *peut être complètement obstrué* ; c'est à ces graves lésions que correspond la *forme anurique ou sidérante* de la fièvre paludéenne hémoglobinurique ; dans la troisième forme, dite *urémique*, l'ischurie et l'anurie s'établissent progressivement après une série de décharges pigmentaires.

La figure 21 représente assez exactement l'aspect des tubes contournés dans l'hémoglobinurie symptomatique ou expérimentale. Les renseignements qu'elle

nous donne sont absolument conformes aux descriptions de Ponfick et de Kelsch et Kiener.

Le pigment n'occupe que les épithéliums sombres des tubes contournés et des branches ascendantes de l'anse de Henle ; il manque par contre au niveau des épithéliums clairs, de la branche descendante, des tubes droits et des tubes collecteurs. Hayem et Ghika (¹) ont signalé sur ces dernières parties des lésions légères.

Les glomérules sont aussi privés de pigment (²). La localisation très nette des lésions dans les tubes sécréteurs indique que le rein joue un rôle actif dans l'élimination des détritus pigmentaires.

Dans les formes les plus graves de l'hémoglobinurie l'infiltration par le pigment peut être assez prononcée pour que les séparations des cellules ne



Fig. 21. — *m*, *m*, masses pigmentaires jaunâtres d'apparence cristalline; *p*, *p*, amas de pigment amorphe déposé dans l'intérieur des cellules à l'état de poussière très fine; V, V, capillaires intertubulaires

soient plus visibles et que les noyaux semblent complètement masqués par des amas grenus d'une teinte jaune rouge, sépia foncé, presque noire en certains endroits (*p*, *p*). Au degré le plus élevé, on ne retrouve aucun des détails de la structure normale des tubes contournés, l'*inondation pigmentaire* est telle que les tubes ne paraissent contenir que des débris de globules rouges et les dérivés des substances colorantes du sang à l'état amorphe ou cristallin. La lésion est tellement grossière qu'elle pourrait être appelée traumatique, l'encombrement des cellules est si accentué que la fonction des épithéliums a dû être presque instantanément suspendue. La figure 21 représente un fait de ce genre. Suivant la gravité des lésions, on voit se dérouler la forme anurique

(¹) Hayem et Ghika. *Soc. méd. des hôp.*, 1897.

(²) Dans une observation de Dalché (Empoisonnement par l'acide pyrogallique. *Soc. méd. des hôp.*, 1896), il semblait y avoir du pigment ferrugineux au niveau des glomérules, mais, après examen microscopique des reins, nous ne pouvons affirmer qu'ils aient été recueillis et conservés dans des conditions favorables aux recherches.

et sidérante, ou les phases de la forme urémique simple d'une durée beaucoup plus longue.

Tous les faits examinés jusqu'à ce jour sont concordants et démontrent l'importance du rein comme émonctoire et la gravité du pronostic quand le travail d'élaboration qu'il doit remplir est au-dessus de son énergie fonctionnelle.

Dans les hémoglobinuries paludéennes et expérimentales on avait déjà signalé la *teinte jaune chamois* de la substance corticale et l'apparition de taches café au lait ou bistre, alors que la pyramide était intacte. Dans l'observation de Dieulafoy et Widal, appartenant au groupe des hémoglobinuries paroxystiques, toute la région des tubes contournés avait cette apparence; nous avons retrouvé la même disposition sur des reins d'animaux morts d'hémoglobinurie. La localisation du pigment était identique.

La figure 22 concernant le même fait que la figure 21 permet de déterminer la nature du pigment qui encombre les cellules.

Ainsi que l'indique la légende, toutes les granulations pigmentaires préalablement jaunâtres, ocreuses ou brunes, ont pris, après l'action successive du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique, une *teinte bleu de Prusse.* Cette réaction est celle des sels de fer appliquée par Quincke (1) aux pigments de l'anémie pernicieuse et par Perls (2) aux pigments hémorragiques. On peut obtenir une confirmation de cette première réaction en traitant les coupes par le sulfhydrate d'ammoniaque, les granulations jaunâtres prennent instantanément une *coloration noire* intense.

Cette double expérience permet d'affirmer que les cellules sécrétantes du rein sont encombrées par les déchets des globules rouges, et que l'élimination de ces détritus globulaires se fait exclusivement au niveau des tubes contournés et des branches ascendantes de l'anse de Henle.

Avant d'être expulsées au dehors, les granulations subissent donc une élaboration dans les cellules actives du rein, et l'on conçoit que, si elles sont trop abondantes, comme dans le fait représenté figure 22, elles produisent l'*encombrement des cellules* bientôt suivi d'une suppression complète de tout acte physiologique.

C'est, nous le savons, à des faits de ce genre que correspondent la forme *sidérante et anurique* ainsi que la *forme urémique* de l'hémoglobinurie d'origine palustre décrites par Kelsch et Kiener. Une des planches annexées à leur ouvrage représente le pigment en place dans les cellules du rein ayant complètement viré au noir après action du sulfhydrate d'ammoniaque.

Ponfick a réalisé les mêmes altérations par l'*hématolyse expérimentale.* Quand la destruction globulaire dépasse un certain degré, le danger pour lui, comme pour les auteurs précédents, provient de l'oblitération de nombreux canalicules par des masses demi-solides brunes ou verdâtres, d'où l'*anurie* et la mort.

La réaction caractéristique de ces pigments est donc celle des *pigments ferrugineux.* Les pigments de l'hémoglobinurie sont toujours, d'après nous (3), des *pigments de destruction* sanguine, tandis que les pigments élaborés par les

(1) Quincke. Ueber Siderosis. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1880.

(2) Perls. Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten. *Virchow's Arch.*, 1867.

(3) A. Brault. Sur les pigmentations pathologiques. *Soc. anat.*, 1895. — G. Marotte. *Contribution à l'étude des pigmentations pathologiques.* Thèse de Paris, 1896. — Ph. Caramanos. *Des cachexies pigmentaires et en particulier des cachexies pigmentaires diabétique et alcoolique.* Thèse de Paris, 1897.

cellules physiologiquement pigmentées (cellules nerveuses, chromoblastes de la partie profonde ou superficielle du derme, cellules des sarcomes mélaniques, cellules addisoniennes, etc.) sont des *pigments de formation* qui ne se modifient jamais en présence du ferrocyanure de potassium ou du sulfhydrate d'ammoniaque.

Les *pigments de destruction globulaire* se distinguent encore par les réactions suivantes : ils sont insolubles dans l'ammoniaque de même que dans une solution concentrée de potasse. Il en résulte que, si l'on introduit dans un tube à expérience contenant une solution de potasse un fragment d'organe infiltré de pigment ferrugineux, la trame organique sera détruite par la potasse et les grains pigmentaires, mis en liberté, se déposeront à la partie inférieure du tube à l'état de poussière plus ou moins fine sans avoir subi la moindre modification.

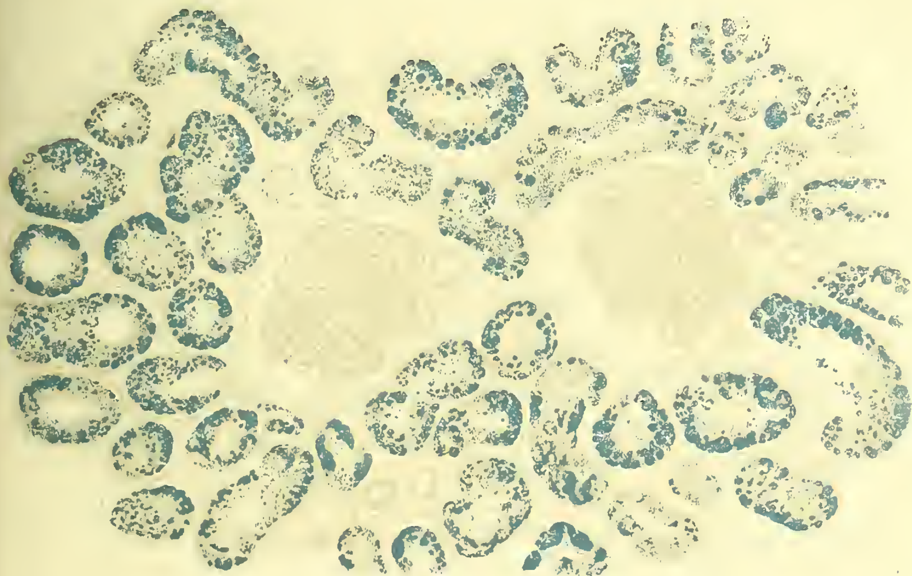


Fig. 22. — Grossissement : 115 diamètres. — Coupe d'un rein présentant les lésions d'hémoglobinurie paroxystique. Cette coupe a été soumise successivement à l'action du ferrocyanure de potassium en solution aqueuse et de l'acide chlorhydrique étendu.

La préparation présente dans son ensemble une coloration *bleu de Prusse*, mais la réaction ne se produit qu'au niveau des tubes contournés. Jamais on ne l'observe dans les glomérules ou les tubes à cellules claires.

Avant la double réaction (ferrocyanure de potassium et acide chlorhydrique), tous les grains pigmentaires avaient une coloration jaune, ocre ou brunâtre plus ou moins franche.

Les *pigments normaux*, *pigments physiologiques ou de formation*, se désagrégeront au contraire partiellement dans une solution ammoniacale, totalement dans une solution de potasse concentrée, si bien que, la trame organique étant dissoute elle-même, le liquide prendra une coloration uniforme plus ou moins foncée mais qui restera absolument limpide, quelle que soit l'intensité de la coloration (sarcomes mélaniques).

Les réactions des *pigments par destruction* se retrouvent identiques dans les infiltrations pigmentaires des cachexies diabétique, paludéenne, alcoolique, tuberculeuse, etc.

En résumé, ce qui ne manque jamais dans les destructions globulaires

étendues, qu'elles soient paludéennes, expérimentales ou dépendantes de l'hémoglobinurie *a frigore*, c'est d'une part l'*hémoglobinhémie* et, de l'autre, les *altérations du rein*. Un phénomène qui paraît au contraire secondaire et contingent, c'est l'*ictère*.

Pour discuter la valeur de ce symptôme, les auteurs nous paraissent avoir choisi de mauvais termes de comparaison. De ce que, dans ses expériences sur l'intoxication par la toluylendiamine, il survenait toujours un ictère prononcé, Afanassiew en a conclu que, dans l'élaboration de l'hémoglobine détruite, le foie entrait en action à l'égal de la rate; mais il est certain que ce poison avant d'être une substance destructrice des globules, *cythémolitique* comme le dit Ponfick, est un *poison à localisation hépatique*, ne produisant de sérieuses altérations des globules sanguins qu'à doses considérables.

D'autre part, le poison palustre jouit de propriétés analogues; aussi, quand nous voyons dans l'impaludisme les deux symptômes *ictère et hémoglobinurie* associés, faut-il sans doute supposer que, si une part de l'ictère revient à l'élaboration excessive d'hémoglobine et de méthémoglobine par le foie, la plus grande part de cette polycholie est due à l'action directe de l'agent paludéen sur la sécrétion biliaire.

Dans l'hémoglobinurie paroxystique, l'accès est la conséquence presque immédiate du coup de froid, l'ictère est toujours faiblement développé, d'importance moindre en tout cas; il en est de même dans l'intoxication par la glycérine.

De cette discussion, il nous paraît que le rôle supposé du foie est d'importance secondaire, mais voici, par contre, deux grandes séries de faits cliniques et expérimentaux démontrant que l'*hémoglobinhémie* précède l'*hémoglobinurie* et que le passage de l'hémoglobine en masse à travers les cellules actives des tubes à épithélium sombre, engendre des lésions rénales de la plus haute gravité (Kelsch et Kiener, Ponfick).

La pathogénie de l'*hémoglobinurie paroxystique* est-elle différente de celle que nous venons d'exposer, c'est ce qu'il nous faut examiner maintenant.

Contre la *théorie de l'hémoglobinhémie primitive* on a objecté que la coloration du sérum sanguin ne présentait aucun changement; dans quelques observations, en effet, il est expressément signalé que le sérum était clair, légèrement jaunâtre et citrin. Certains auteurs ne semblent pas avoir attaché une grande importance au changement de couleur du sérum, en revanche, Lépine, Rodet et Salle, après Erlich, ont retrouvé l'aspect *rouge cerise* et *laqué* du sérum dans certains faits d'hémoglobinurie paroxystique.

L'expérience, si souvent citée d'Erlich précédé par Murri qui n'en a pas tiré les mêmes conclusions, présente une valeur incontestable : en dehors d'un accès, il lie un doigt à sa racine pour interrompre momentanément toute circulation, et l'immerge dans l'eau froide. Par ce procédé il réussit à déterminer une *hémoglobinhémie locale*, partielle, limitée au réseau sanguin du doigt soumis à l'action de cette basse température. Le sérum prend l'aspect laqué, le sang des autres doigts restant normal. Chwosteck affirme que l'action du froid est inutile et que les troubles circulatoires consécutifs à la ligature du doigt sont suffisants pour expliquer le phénomène.

Erlich attribuait le phénomène à la sécrétion par la paroi des capillaires et sous l'influence du froid d'une substance dissolvante des globules rouges.

Mais, Mannaberg et Donath(¹), qui ont ainsi que d'autres constaté une fragilité anormale des globules rouges, considèrent que l'existence d'un ferment hémolytique sécrété par la paroi des vaisseaux est invraisemblable.

Hayem dans deux observations n'a pas retrouvé les caractères signalés par Erlich et pense que la destruction des globules rouges se fait *in vitro*. D'ailleurs, dit-il, si l'hémoglobinhémie précédait l'hémoglobinurie, la coloration du sérum devrait toujours être plus accusée au moment des accès que dans leur intervalle, c'est ce qui n'a pas toujours lieu; il y a plus, dans plusieurs examens le sérum s'est montré plus coloré en dehors de la crise.

Quand d'autre part, dit Hayem, on abandonne à lui-même du sang pris au cours d'un accès et qu'on le laisse quelques heures dans une éprouvette, on s'aperçoit que le sérum présente une coloration d'autant plus claire qu'on examine une couche plus éloignée du caillot. A son contact même le sérum acquiert une coloration rouge cerise, plus loin de lui, au voisinage des parois du tube, la teinte se rapproche assez sensiblement de la normale. Lorsqu'on agite le tube quatre heures après y avoir versé le sang, le caillot central se redissout en totalité, ce qui ne s'observe, dit-il, dans aucune maladie, et le mélange prend une teinte rouge uniforme.

Ce phénomène si curieux de la *redissolution du caillot*, s'il n'a aucune signification sur la production de l'hémoglobinhémie, démontre que le sang est altéré et que la modification se fait surtout sentir sur les matières albuminoïdes qui concourent à la formation de la fibrine. Le plasma recueilli dans l'intervalle des accès jouit encore de la propriété de dissoudre les globules *in vitro*, mais à un degré beaucoup moindre qu'au moment de leur production. Cette dissolution ne se fait pas, suivant Hayem, dans le sang circulant, mais au niveau du rein. L'hémoglobinhémie n'est donc qu'apparente.

Nous croyons que pour tout esprit non prévenu les expériences si instructives d'Hayem démontrent au premier chef que, chez les malades atteints d'hémoglobinurie paroxystique, il y a une altération profonde du sang et le phénomène de la *redissolution du caillot* prend pour nous une valeur considérable, rapproché qu'il est de l'*état laqué rouge cerise* découvert par Erlich.

A la théorie de l'*hémoglobinhémie*, Murri oppose une *théorie nerveuse* et *vasomotrice*.

La condition essentielle de la maladie consisterait, d'après l'auteur, dans une *infériorité de résistance des organes hématopoiétiques* vis-à-vis du froid et peut-être aussi de l'acide carbonique en excès. Il y faudrait joindre comme facteur indispensable une *irritabilité particulière des centres nerveux vaso-moteurs*. Ces deux conditions seraient *congénitales*.

Sous l'influence du froid les vaisseaux se dilateraient, le sang ralenti dans sa marche deviendrait plus riche en acide carbonique, d'où la destruction des globules les moins résistants. Ces deux actes morbides ne marcheraient pas toujours parallèlement, puisque le ralentissement circulatoire pourrait être très marqué sans entraîner nécessairement la fragmentation des globules, tandis que dans d'autres circonstances, avec un ralentissement faible, l'hématolyse serait prédominante.

L'hémoglobinurie paroxystique dépendrait uniquement des troubles nerveux

(¹) MANNABERG et DONATH. Sur l'hémoglobinurie paroxystique. *Arch. f. klin. Med.*, 1899, p. 65.

préalables. Murri cite à l'appui de son opinion une observation de Maragliano, dans laquelle on releva des troubles vaso-moteurs graves précédant l'accès, analogues à ceux que l'on constate dans la maladie de Raynaud, ayant noté lui-même, dans plusieurs faits, la succession suivante : *pâleur* et *refroidissement des extrémités*, *cyanose*, *oligurie*, *albuminurie*, *hémoglobinurie*. L'accès peut s'arrêter au stade de pâleur soit spontanément, soit sous une influence thérapeutique. Murri en tire cette conséquence que les troubles vasculaires et rénaux précèdent l'hémoglobinurie.

Que ces phénomènes précèdent l'hémoglobinurie, cela est possible, mais qu'ils l'expliquent, c'est tout différent. Telle est, en quelques mots, la théorie de Murri basée, comme on le voit, sur une série d'hypothèses, mais ne reposant sur aucun fait vérifié par l'autopsie.

Elle se trouve, à notre avis, en opposition absolue avec les observations faites par Murri lui-même sur les diverses hémoglobinuries symptomatiques des infections graves, en particulier de la malaria. Et comme, d'autre part, l'auteur insiste sur la fréquence de la *syphilis* dans les antécédents des malades atteints d'*hémoglominurie a frigore*, on peut se demander comment il peut concilier l'action, certainement prépondérante, de la malaria et de la syphilis avec la *prédisposition congénitale* des organes hématopoiétiques et du système nerveux [1].

Les explications que nous avons données plus haut, appuyées sur des faits anatomiques précis, de même que sur les expériences décisives de Ponfick, nous permettent de ne pas nous étendre davantage sur ce point. La clinique ne semble pas non plus donner des arguments favorables à la théorie nerveuse. « Dans l'infection malarique chronique, dit Murri, c'est la fièvre qui provoque l'hémoglobinurie ; dans la syphilis, c'est l'hémoglobinurie qui provoque la fièvre.... Les accès hémoglobinuriques des malariques sont des infections périodiques, tandis que, dans l'hémoglobinurie paroxystique, il y a une cause permanente cachée n'apparaissant que dans certaines conditions spéciales. Ainsi, les malades passent les mois du printemps, de l'été et de l'automne comme s'ils étaient guéris jusqu'aux premiers jours du froid, alors l'hémoglobinurie reparaît. »

Parmi les conditions qui préparent l'accès d'hémoglobinurie, il ne semble pas y avoir l'opposition signalée par Murri. Il est en effet admis aujourd'hui par les médecins coloniaux que l'hémoglobinurie palustre ne se montre pas dès les premiers accès de la malaria. C'est toujours une *manifestation tardive* de l'infection chez des sujets qui ont été éprouvés pendant de longs mois, quelquefois des années. Il paraît en être de même pour la syphilis.

N'est-il pas logique de supposer alors, qu'il y a chez les palustres, comme chez les syphilitiques à une période avancée de leur maladie, une telle fragilité des globules sanguins qu'une influence occasionnelle comme le froid, la fatigue en détermine la fragmentation? Si la syphilis d'une part, si le paludisme de l'autre n'avaient pas cette action prépondérante, comment pourrions-nous expliquer l'efficacité du traitement mercuriel accepté par Murri et celle du traitement quinique démontrée par nombre d'observations?

La *théorie rénale* défendue par Hayem et A. Robin, dans une certaine mesure par Lépine, compte à l'étranger d'assez nombreux partisans : Bartels, Botkin,

[1] Voir CHAUFFARD. *Soc. méd. des hôp.*, 1895.

Eulenburg, Mackensie, Rosenthal et Rosenbach. Elle repose sur des observations peu nombreuses et nullement démonstratives à notre avis, tandis que les lésions rénales consécutives aux intoxications expérimentales et à l'impaludisme sont des mieux déterminées. A propos d'une observation de Bucquoy, Hayem tient un grand compte de l'altération du sang qu'il a contribué à démontrer.

A. Robin soutient qu'il s'agit d'un *processus congestif* du côté du rein, mais la fluxion rénale, suivant lui, serait insuffisante pour provoquer l'hémoglobinurie. Il fait intervenir, pour expliquer celle-ci, une modification générale de la nutrition héréditaire, acquise ou névropathique dont peut-être l'inanition progressive, un excès de désassimilation des matières azotées et la déminéralisation organique exagérée, le rhumatisme, la syphilis, l'impaludisme et d'autres conditions encore mal établies expliqueraient la permanence.

Faut-il s'arrêter à la théorie de van Rossen, supposant que la séparation de l'*hémoglobine s'effectue dans la vessie*?

Ainsi que le fait remarquer Giraudeau rappelant des expériences personnelles sur la destruction des globules rouges dans les urines fermentées, ce n'est pas à cette cause que van Rossen attribue la destruction des hématies (car cette dissolution ne peut se faire dans l'intervalle de deux mictions), mais à la présence en excès des oxalates. Or, si à une urine hémoglobinique chargée d'oxalates on ajoute du sang en nature, les globules contenus dans celui-ci ne se dissolvent pas (Murri) et inversement, lorsqu'à une urine hématurique on ajoute une quantité d'oxalates équivalente à celle contenue dans l'urine des hémoglobinuriques, les globules rouges de l'urine hématurique ne se dissolvent qu'en petite quantité et très lentement. Boursier a cité l'observation d'un malade atteint de *gravelle oxalique avec hémoglobinurie*, mais il était en même temps syphilitique; au bout de quinze jours de traitement par le sirop de Gibert, le malade ressentit un malaise avec frissonnement qui ne fut pas suivi d'hémoglobinurie; il était donc en voie de guérison.

Comme résumé de cette longue discussion, nous dirons que même dans l'hémoglobinurie paroxystique, tout semble prouver qu'il s'agit d'un accident au cours d'une maladie générale ou d'une modification profonde de la crase sanguine. Les recherches d'Erlich et Hayem le prouvent. *L'hémoglobinémie* n'est peut-être pas établie sur des observations assez nombreuses, mais *la fragilité du sang* est un des points les mieux établis de cette singulière affection. Un pareil résultat pourrait-il surprendre quand on sait de par l'étiologie que presque tous les malades chez lesquels l'hémoglobinurie a été observée sont d'anciens *syphilitiques*, des *paludéens* ou des *rhumatisants*. La syphilis est notée dans 15 des observations de Murri sur 56; 5 fois la syphilis n'existait pas, dans 2 cas elle était douteuse et dans 14 il n'en est fait aucune mention, c'est-à-dire qu'elle ne semble pas avoir été recherchée. Les observations de Mesnet, de Millard, dont on doit l'examen hématologique à Hayem, celles de Boursier, d'Arnould, de Goetz, de Brunelle, six de Copenian, notent expressément les antécédents syphilitiques des malades.

Dans plusieurs observations, c'est l'*hérédo-syphilis* qui est en cause (Courtois-Suffit [1], Legendre) [2]. Le traitement mercuriel s'est également montré efficace.

(1) Courtois-Suffit. Hémoglobinurie paroxystique essentielle et hérédo-syphilis. *Médecine moderne*, 1895.

(2) Legendre. Un cas d'hérédo-syphilis. *Soc. de Pédiatrie*, 1900.

Désormais il est acquis que l'*hémoglobinurie ne s'observe que chez des malades profondément débilités*. Chez eux, la nutrition générale est depuis de longues années pervertie, les globules sanguins présentent en particulier une vulnérabilité extrême aux processus de destruction. On peut accepter que dans ces conditions, l'hémoglobine est incorporée aux globules d'une façon instable; on comprend alors que, sous l'influence d'un traumatisme violent, comme l'action subite du froid, ou par suite de fatigues excessives, la résistance des globules rouges soit encore amoindrie et que l'hémoglobinémie apparaisse.

Le *seul traitement de l'hémoglobinurie*, nous y avons déjà fait allusion, est celui de le maladie causale, syphilis, paludisme, rhumatisme, anémie. Les malades étant presque tous des sujets affaiblis, on devra joindre au traitement spécifique une thérapeutique reconstituante. Or, déjà les préparations mercurielles dans la syphilis, quiniques dans la malaria, salicylées dans le rhumatisme, augmentent la richesse globulaire.

L'adjonction des préparations ferrugineuses, de l'arséniate ou du cacodylate de soude, du benzoate de soude complétera le traitement. A. Robin [1] conseille aussi dans les cas où dominent les symptômes de déminéralisation un traitement fortement chloruré et phosphaté.

Le régime et l'hygiène, l'exercice, réclameront suivant les cas, une assez grande surveillance.

CHAPITRE X

DE LA CONGESTION RÉNALE

I

CONGESTION RÉNALE AIGUË

La *congestion rénale aiguë* ne doit pas être considérée comme le premier degré de la néphrite, mais comme un état particulier de dilatation vasculaire généralisé à tout l'organe, et dont la durée est essentiellement transitoire.

Envisagée de la sorte, la description de la congestion rénale a sa raison d'être, autrement elle devrait être confondue avec l'histoire des néphrites. L'étiologie d'une pareille altération est assez limitée. Parmi les substances capables de la produire, on doit placer au premier rang la *cantharidine*, mais l'observation nous fait voir que beaucoup d'essences, en traversant le rein, déterminent un état de congestion passager de l'organe. Le copahu, le cubèbe, le santal, l'essence de térébenthine, l'acide phénique, le sulfonal, le trional, etc..., semblent à cet égard avoir, par leur élimination au niveau du rein, une influence des plus manifestes. Quand leur action dépasse les limites de l'excitation physiologique, on voit bientôt apparaître des symptômes importants. Telle est la *douleur lombaire* traduisant l'état congestif du rein. Cette douleur

[1] A. Robin. In *Traité de thérap. appliquée,* fascicule II, page 287.

est symétrique, gravative et tout à fait caractéristique. Expérimentalement, l'*essence de moutarde*, l'*azotate de potasse* (Bartels) et bien *d'autres substances toxiques* jouissent des mêmes propriétés.

Parmi les *maladies infectieuses*, il en est peu qui provoquent l'apparition de la congestion aiguë simple : presque toujours, en effet, les reins trouvés à l'autopsie sont gonflés, œdémateux, mous, blanchâtres, grisâtres, mais non franchement rouges et turgides ; l'analyse histologique de ces lésions démontre qu'elles sont complexes.

Il faut en excepter la *malaria* dans ses paroxysmes les plus aigus, au moment des accès pernicieux (Kelsch et Kiener). Les lésions trouvées en ces circonstances sont conformes aux déterminations habituelles du poison palustre, car l'augmentation du volume de la rate et du foie paludéens sont surtout, on le sait, d'ordre congestif. Bien d'autres affections d'origine palustre rangées autrefois parmi les inflammations franches relèvent de la congestion simple. Il en est ainsi de la plupart des hyperémies pulmonaires assimilées par beaucoup d'auteurs anciens à de vraies pneumonies. La rapidité de leur résolution indique suffisamment qu'il ne s'agit que d'un désordre passager dans la circulation de l'organe.

Parmi les dyscrasies, le *diabète*, mais surtout la *goutte*, s'accompagnent parfois de poussées congestives intenses du côté du rein.

Il y a plusieurs années, A. Robin a décrit une *congestion rénale primitive* apparaissant brusquement et ne reconnaissant d'autre cause que l'action du froid sur la peau. Cette variété de congestion ne doit pas, à notre avis, être distraite de l'étude de la congestion aiguë, ainsi que nous le verrons plus bas.

Les irritations et les inflammations de la peau ont d'ailleurs sur la circulation rénale un retentissement des plus funestes. Il suffira de rappeler l'influence des *brûlures* étendues, la *suppression de la perspiration cutanée* et des glandes sudoripares et sébacées à la suite du vernissage.

De toutes ces causes, les plus efficaces dans la production des congestions passagères du rein sont sans contredit les *intoxications*, soit médicamenteuses, soit d'origine dyscrasique ; les infections donnent plus souvent lieu à des désordres complexes et plus durables.

Il est aisé de comprendre pourquoi des effets si opposés se produisent dans les deux ordres de maladies. Les *substances toxiques* éliminées par les reins n'ont, en somme, à moins d'être absorbées en quantité considérable, qu'une action passagère, la plupart ne font qu'exalter la fonction du filtre, en produisant une congestion d'autant plus intense que la substance est introduite à dose plus élevée. Pour les médicaments, cette action est facile à graduer.

Il en est bien autrement dans les *infections* où les facteurs d'irritation sont plus nombreux, où les variations de virulence et l'échelle de toxicité des poisons varient dans de telles limites qu'on ne peut les prévoir.

Dans la *congestion rénale*, l'organe est turgide, augmenté de volume, complètement lisse et d'une coloration rouge vineux très intense. A l'œil nu, il est difficile de reconnaître la limite des deux substances, mais à un examen attentif et surtout avec une loupe, on peut retrouver les moindres détails de structure de l'organe.

Cet aspect du rein peut n'être que pressenti dans un grand nombre d'états

morbides dont la clinique journalière nous montre la résolution habituelle. Aussi, pour décrire la congestion rénale, doit-on se reporter à quelques types anatomiques réalisés par l'expérimentation ou que les autopsies nous font observer accidentellement.

Dans l'*empoisonnement cantharidien* atténué, le rein est uniformément rouge, les lésions peuvent être comprises tout entières dans la description de la congestion simple avec dilatation marquée des capillaires au niveau des glomérules et des vaisseaux droits.



Fig. 25. — Coupe d'ensemble faite au niveau du labyrinthe représentant deux cavités glomérulaires *Gl*, *Gl*, remplies par le sang, et un grand nombre de tubes *h*, *h*, *h*, complètement obstrués par les globules rouges. A la partie inférieure de la figure, on voit l'amorce d'un tube contourné *Tc*, en communication avec la cavité glomérulaire montrant que le sang passe à plein canal du glomérule dans les tubes.

Il existe aussi quelques petites hémorragies interstitielles.

Dans l'*intoxication palustre* [1] on rencontre parfois des reins de volume à peu près normal, mais dont le poids est augmenté ; leur couleur se rapproche du rouge brun sombre. Sur ce fond on ne peut distinguer les mouchetures décrites par Kelsch et Kiener, si faciles à voir au contraire sur les reins pâles qui accompagnent l'anémie paludéenne des cachectiques.

Après macération des organes dans l'eau, les taches réapparaissent; les pyramides sont également très foncées et présentent des hémorragies intra-tubulaires; à l'examen histologique, outre les foyers hémorragiques, on trouve une infiltration des cellules des tubes contournés et des branches ascendantes de Henle par une poussière jaune brunâtre qui masque les noyaux. Les foyers pigmentaires correspondent aux taches brunes, mentionnées dans les autopsies. Ce pigment ne donne pas, comme la matière pigmentaire trouvée dans la période cachectique de l'impaludisme, la réaction du fer, il résulte d'une modification sur place de l'hémoglobine. Dans les deux exemples choisis plus haut, on a le schéma assez exact des lésions que présente le rein, lorsque la congestion dépend de l'action rapide d'une substance toxique ou infectieuse.

Il existe enfin des faits plus rares, et d'une interprétation différente. On sait que, sous l'influence de *troubles réflexes*, le rein peut augmenter de volume ; ce mécanisme de l'action réflexe peut être invoqué pour expliquer la congestion rénale, à la suite des brûlures et du coup de froid. Pour les brûlures, la théorie

(1) Kelsch et Kiener. *Traité des maladies des pays chauds*, 1889.

de l'intoxication a été soutenue par certains auteurs qui admettent la résorption au niveau des parties brûlées de toxines ou ptomaïnes irritantes pour le rein. On sait, d'autre part, que les *décharges nerveuses* violentes peuvent déterminer dans le rein des troubles vasculaires intenses, allant jusqu'à la rupture des vaisseaux. Il en est ainsi à la suite de la *décollation*, au moment de laquelle, sous l'influence du choc nerveux et de l'ébranlement produit sur les centres vaso-moteurs, on voit apparaître de nombreux points congestifs allant jusqu'à l'hémorragie. Des ecchymoses se retrouvent au niveau des muqueuses et dans beaucoup d'organes, tels que les poumons, le foie et les reins.

On observe aussi de fortes hyperémies rénales, à la suite des lésions du sympathique abdominal provoquées ou spontanées.

On doit rapprocher de ces faits les modifications circulatoires profondes con-



Fig. 21. — Autre aspect du même rein (coupe transversale). (Grossissement de 130 diamètres.) Les globules sanguins sont disposés en couronne autour des glomérules. Les tubes contournés adjacents sont remplis de globules rouges, les épithéliums paraissent intacts.

sécutives aux attaques subintrantes d'*épilepsie jacksonienne*, ainsi que le démontre l'observation suivante : chez un malade atteint de méningo-encéphalite gommeuse [1], des crises épileptiformes se déclarèrent, d'abord éloignées, puis de plus en plus rapprochées. Elles devinrent subintrantes, les deux derniers jours, et le malade mourut dans le coma. Les poumons, le foie, les reins, étaient ponctués d'ecchymoses, le rein surtout en présentait un très grand nombre. Dans son ensemble, l'organe était congestionné, mais les lésions les plus graves siégeaient au niveau des glomérules dont la plupart étaient rompus ; de forts épanchements hémorragiques occupaient la capsule de Bowmann distendue et la partie adjacente des tubes contournés ; d'ailleurs, en aucun point on ne trouvait de lésions anciennes ou récentes de néphrite. Une pareille altération ne s'observe à ce degré dans aucun processus inflammatoire des reins.

[1] Voir l'observation I de la thèse de Mallet. *Contribution à l'étude de l'épilepsie syphilitique.* Paris, 1891.

Les hémorragies des glomérules et celles observées dans certains tubes à quelque distance d'eux portaient bien le cachet d'hémorragies traumatiques par violente effraction des vaisseaux.

Le rôle des décharges nerveuses dans la pathogénie de ces lésions ne fait aucun doute pour nous ; les convulsions étaient d'une telle violence et se succédaient à des intervalles si rapprochés qu'il devait en résulter dans les circulations périphériques des modifications de pression incessantes. C'est là un mécanisme dont on doit tenir compte dans l'interprétation des ecchymoses et des hémorragies observées à la suite des violentes crises d'épilepsie ou d'éclampsie. Les petites hémorragies ne sont peut-être pas toujours, comme on a une certaine tendance à l'admettre aujourd'hui, la conséquence de processus toxi-infectieux.



Fig. 25. — Détail d'une hémorragie glomérulaire. (Grossissement de 260 diamètres.)

Les globules rouges occupent tout l'espace compris entre le glomérule et la capsule de Bowmann. On aperçoit aussi un assez grand nombre de globules blancs.

On ne connaît pas d'observation de congestion rénale ayant été assez intense pour amener la mort. Dans les trois ordres de faits que nous avons indiqués, la lésion du rein doit être regardée comme un phénomène d'importance secondaire. Pendant l'élimination des substances toxiques et médicamenteuses, les troubles sont de courte durée et disparaissent rapidement, si l'on vient à cesser l'emploi des préparations irritantes.

Dans les *infections*, le tableau clinique de la congestion rénale est pour ainsi dire perdu dans l'ensemble symptomatique général.

Restent les congestions par troubles dynamiques du système nerveux régulateur de la circulation rénale. Ces congestions, qui se traduisent par l'albuminurie et la présence du sang en nature dans l'urine, n'ont par elles-mêmes aucune importance, et, si l'état s'aggrave, c'est bien plus par suite de l'épuisement du système nerveux que par l'intensité des lésions viscérales qui sont la conséquence de son irritation.

Existe-t-il donc vraiment, en dehors des catégories de congestions rénales précitées, toutes symptomatiques, on vient de le voir, une *congestion rénale primitive* indépendante d'un trouble antérieur du rein ? C'est une assertion qui a été soutenue par A. Robin. A notre sens, elle a été très justement discutée et critiquée par Labadie-Lagrave, Laveran et Teissier. La plupart des observations relevées par A. Robin (¹) concernent des malades qui étaient pris brusquement de fièvre et de symptômes généraux tellement graves que la première idée, en

(¹) A. Robin. *Leçons de clin. et de thérap.*, 1887, et *Traité de thérap. appliquée*, fasc. II, 1895.

les examinant, était de songer à un embarras gastrique fébrile, ou à une fièvre typhoïde. On peut donc supposer que la congestion rénale ou la néphrite congestive, loin de créer un état général grave, dépend, dans ces conditions, d'une maladie infectieuse mal déterminée peut-être, mais dont elle serait l'expression directe.

La prostration observée au moment de la convalescence, l'amaigrissement qui l'accompagnait, sont bien en rapport avec cette hypothèse, et bien que la maladie ne parut jamais excéder une durée de quinze jours, elle rappelle, par la lenteur du retour à la santé, la manière d'être de certaines maladies infectieuses atténuées, telles que l'amygdalite aiguë, ou la grippe.

Dans une seule des observations de A. Robin, la mort a été signalée, mais il existait une néphrite ancienne méconnue. Il convient donc de faire les plus grandes réserves sur la nature de cette entité morbide. Jusqu'à plus ample démonstration, il est permis de la considérer comme une néphrite infectieuse dans la production de laquelle le froid représente un facteur étiologique important.

Il est enfin tout un groupe de congestions rénales que l'on pourrait appeler *sympathiques* et qui trouvent leur raison d'être dans un état morbide antérieur du système urinaire. Elles se produisent chez des malades atteints de cystite ancienne (prostatiques, rétrécis, etc.). Il est difficile de dire si la congestion rénale observée en pareil cas est d'origine simplement réflexe ou s'il ne faut pas invoquer plus directement l'intervention d'une poussée toxi-infectieuse.

Un grand nombre d'affections locales du rein, la *gravelle*, la *tuberculose* tout particulièrement, déterminent des poussées congestives générales ou partielles allant jusqu'à l'hématurie.

II

CONGESTION RÉNALE CHRONIQUE — REIN CARDIAQUE

Sur cette forme de congestion rénale, les discussions semblent définitivement closes. On ne songe plus aujourd'hui à rééditer l'opinion de Rayer, Reinhardt, Frerichs, Bergson, qui regardaient les altérations du rein dans les affections du cœur comme une des origines les plus fréquentes de la maladie de Bright.

Traube fit rapidement justice de cette manière de voir et, malgré l'opposition de Leubuscher, Bamberger, Rosenstein, son opinion prévalut. Il réussit également à établir la grande fréquence de l'*hypertrophie cardiaque dans l'atrophie granuleuse des reins*, proposition déjà soutenue antérieurement par Bright.

Cette relation acceptée sans conteste avait échappé à Rosenstein, Bamberger et à Rayer lui-même. C'est là, ainsi que le fait remarquer Kelsch, une chose surprenante de la part d'un observateur aussi sagace, mais en parcourant l'œuvre de Rayer, si riche en documents de toute sorte, on la trouve peu fournie en observations de rein contracté : dans les six formes anatomiques qu'il a décrites, celle-ci tient une place insignifiante.

Traube avait nettement séparé le *rein cardiaque* de la *néphrite brightique*, parce que pour lui la seule affection digne de ce nom était l'hypertrophie inflammatoire et interstitielle des reins avec atrophie consécutive. Mais il n'avait pas saisi l'enchaînement des lésions habituellement observées, il les considérait

comme ressortissant à la néphrite parenchymateuse, c'est-à-dire à une sorte de dégénérescence du rein.

Kelsch [1] insista depuis sur l'importance de la faible tension dans le système aortique, de la stase dans le système veineux, du défaut d'équilibre entre les deux circulations. Il montra les troubles nutritifs résultant de ces modifications circulatoires; à partir de cette époque, les anatomo-pathologistes ont précisé les points les plus importants de l'anatomie et de la physiologie pathologique du rein cardiaque.

Dans le *rein cardiaque*, les lésions sont consécutives à l'entrave de la circulation en retour. La stase prolongée suffit à engendrer les altérations qui en font une forme anatomique dont la pathogénie offre tant de points de contact avec celle du foie muscade. Aussi est-ce dans les maladies du cœur non compensées, à leur période de déclin, lorsque les crises d'asystolie se prolongent et se répètent, qu'elles présentent leur maximum de développement. Les asystolies rapides n'ont pas la même influence.

Le *rétrécissement* et l'*insuffisance mitrale* arrivent donc en première ligne dans l'étiologie de cette affection. Avant de produire des troubles si profonds du côté du système cave, les affections mitrales doivent parcourir le cycle habituel des troubles asystoliques, c'est-à-dire entraver la circulation pulmonaire, dilater le cœur droit, forcer l'orifice tricuspide.

D'après ce mécanisme, on conçoit sans peine que les affection pulmonaires chroniques (*emphysème*, *bronchites à répétition*, *tuberculose à forme fibreuse*) auront sur la circulation cave une influence analogue. A plus forte raison les maladies primitives du cœur droit produiront le même résultat d'une façon beaucoup plus rapide encore. Il faut rappeler à ce propos l'influence des affections congénitales du cœur, des communications interventriculaires. Chez l'adulte, lorsque les rétrécissements *mitral* et *tricuspidien* coexistent, et que celui-ci (ce qui est l'exception d'ailleurs) est le plus développé, la congestion chronique du foie et du rein se manifeste beaucoup plus tôt.

A la suite des affections pulmonaires, les lésions sont habituellement moins avancées que pendant l'évolution des affections organiques du cœur, aussi, observe-t-on assez rarement l'atrophie rouge du foie et l'induration cyanotique du rein. L'emphysème, la bronchite chronique, la phtisie fibreuse passent donc au second plan dans la série des affections qui produisent le rein cardiaque.

Parmi les causes déterminantes des congestions chroniques du rein, viennent en dernier lieu tous les faits d'obstacle à la circulation cave inférieure, à condition que la compression ou l'oblitération ait lieu au-dessus des veines rénales. Toutefois, même dans ces circonstances, la congestion du rein peut faire défaut à cause de la déplétion possible des veines rénales par le système azygos et les veines capsulaires dont le développement peut devenir considérable.

S'il existe une *thrombose partielle ou totale de la veine cave inférieure*, l'hyperémie veineuse peut encore manquer ou se présenter avec un aspect tout différent de celui qu'on observe dans le rein cardiaque. La pression peut être telle dans le domaine des veines émulgentes qu'il en résulte une distension énorme des vaisseaux et de véritables hémorragies intra-rénales à la suite de l'effraction des vaisseaux distendus.

[1] Kelsch. *Arch. phys.*, 1875.

Ces faits exceptionnels ne doivent pas nous occuper. Dans l'état ordinaire, les reins, tout au moins au début de la période asystolique des maladies du cœur, sont hyperémiés et augmentés de volume. Leur surface est lisse, rouge, et laisse voir les étoiles de Verheyen remplies de sang. Sur une section faite suivant la longueur ou suivant l'épaisseur, c'est-à-dire parallèlement à l'axe des tubes droits, on voit, surtout après lavage à grande eau, les pyramides présenter une teinte plus foncée que la substance corticale (1).

Dans celle-ci, on aperçoit de petits points rouges régulièrement arrondis correspondant aux glomérules de Malpighi. Si une hémorragie s'est produite à leur intérieur (voir fig. 25), la dimension de la tache est plus grande et la coloration plus foncée. Des bandes longitudinales très fines offrent souvent la même teinte ; ce sont, soit des tubes remplis de sang, soit le plus souvent les capillaires et les vaisseaux droits dilatés.

Dans les phases ultérieures, le rein prend *plus de consistance*; on s'en assure en le sectionnant, le couteau pénètre plus difficilement et la section est plus nette. C'est là un signe non douteux de l'existence d'une certain épaississement du tissu conjonctif; ce fait n'a d'ailleurs qu'une importance très relative. Bard, Dollinger, Schmaus et Horn, mais surtout Chauffard, acceptent la réalité d'une néphrite chronique d'origine cardiaque « d'une *atrophie cyanotique* des reins qui reproduit, moins au complet, quelques-uns des caractères de la sclérose atrophique vulgaire ».

La décortication se fait toujours bien, mais avec moins de facilité, l'organe n'est ni augmenté ni diminué de volume, il a des dimensions moyennes, bien que presque toujours il paraisse plus lourd à la main.

Il est rare de ne pas trouver à la surface du rein quelques dépressions linéaires ou des sillons au niveau desquels la capsule est plus adhérente. Cette disposition est surtout marquée au niveau des cicatrices d'anciens infarctus dont nous parlerons bientôt.

Il est utile de compléter ce premier aperçu par l'indication des principales lésions histologiques. Les tubes contournés se font remarquer par la netteté de leur contour. A l'état normal, la limite des tubes est indiquée par une ligne très délicate ; ici, le double contour est accentué, la paroi elle-même est rendue plus épaisse par l'adjonction d'une petite quantité de tissu conjonctif.

La disposition des vaisseaux au niveau des espaces intertubulaires est très variable. S'appuyant sur des idées purement théoriques, certains auteurs (Senator) pensent que la stase veineuse se trouvant au maximum dans les pyramides, les glomérules ne sont jamais atteints. Le réseau capillaire labyrinthique formerait entre les *veines droites* et le système glomérulaire une barrière suffisante qui ne pourrait être forcée. Les faits contredisent une pareille opinion. Nous avons toujours observé, comme l'indique d'ailleurs Heidenhain, que les capillaires de la substance corticale étaient constamment dilatés et que les glomérules de Malpighi n'échappaient pas aux effets de la stase, on les trouve partiellement ou totalement distendus. Cette distension n'est ni permanente ni générale et ne s'observe qu'au niveau des systèmes qui ont été forcés. Les veines sous-capsulaires et les fins vaisseaux qui s'y rendent offrent les mêmes modifications.

Il est vrai de dire que la stase est également très accentuée sur le trajet des

(1) Voir R. Fauquez. *Contribution à l'étude du rein cardiaque.* Th. Paris, 1895.

veines droites et des capillaires de la pyramide, suffisante quelquefois pour masquer les tubes collecteurs dont la direction est parallèle. Mais sur des sections *perpendiculaires à l'axe des pyramides*, les vaisseaux sanguins se présentent très régulièrement arrondis et offrent un diamètre considérable. Dans certains faits, on a constaté de petites hémorragies interstitielles; il est donc possible que le sang transsude au niveau des tubes et les rompe.

Si l'on suit le développement des lésions dans les phases les plus avancées du rein cardiaque, on verra que le tissu conjonctif péritubulaire est assez rarement hypertrophié, sauf autour des veines sous-capsulaires et le long des irradiations fibreuses qui accompagnent les artères se rendant aux glomérules. La capsule plus épaisse est reliée aux réseaux veineux de la partie la plus rapprochée du labyrinthe par des expansions fibreuses assez denses.

La zone intermédiaire est en général épargnée et l'on retrouve le tissu conjonctif plus serré dans la substance médullaire en se rapprochant du sommet de la pyramide. Là, il forme autour des tubes et des vaisseaux distendus des gaines et des anneaux que le carmin colore en rose franc.

Quelques anses glomérulaires offrent parfois des modifications analogues, le reste du bouquet étant absolument perméable. Dans les plaques les plus larges du tissu conjonctif néoformé, on rencontre quelquefois des cellules du tissu muqueux à prolongements caractéristiques. On peut aussi trouver par places, en examinant de nombreuses préparations, des artérioles atteintes d'une légère endartérite et des glomérules en voie de transformation fibreuse. Il s'agit là, non d'une disposition fréquente, mais de lésions isolées. Vu leur rareté, il est impossible de les rapporter au processus général qui régit les modifications organiques du rein cardiaque.

Ces lésions peuvent être attribuées aux nombreuses infections pouvant déterminer des irritations localisées, et l'on ne doit pas oublier que beaucoup de cardiaques ont souffert autrefois d'attaques répétées de rhumatisme articulaire aigu.

A ces altérations qui rappellent avec moins d'intensité celles qu'on observe dans le foie muscade, il convient d'opposer l'intégrité relative des cellules à épithélium sombre.

Les cellules des tubuli contorti sont très légèrement altérées, l'aspect strié de leur bord libre n'est pas constant et n'a pas de signification précise; elles paraissent normales, dans tout le reste de leur étendue. On ne doit pas non plus accorder une grande valeur aux granulations graisseuses déposées à la base des cellules entre le noyau et la paroi. Sans doute cette disposition indique que les échanges nutritifs se font d'une façon insuffisante et qu'il y a rétention de graisse non utilisée, ou dédoublement des albuminoïdes par suite d'un ralentissement nutritif. Mais l'expression de dégénérescence graisseuse ne doit pas être appliquée à de pareilles altérations. Les cellules ne meurent pas, ainsi que le dit Hortolès, car elles présentent un noyau qui se colore facilement par tous les réactifs.

Elles offrent parfois un sommet abrasé et de nombreuses granulations pigmentaires, jaunâtres, incluses dans leur protoplasma. Ces altérations sont ordinairement accompagnées de l'exsudation dans la lumière des canalicules de substances qui contribuent à la formation de cylindres hématiques et hyalins purs.

On pourra, par occasion, rencontrer des lésions plus prononcées encore. Si

le malade meurt en pleine période d'asystolie, le rein présentera presque toujours des hémorragies interstitielles et intratubulaires et des exsudations hyalines beaucoup plus nombreuses.

On a rapproché les lésions du rein cardiaque de celles obtenues expérimentalement par la *ligature complète ou incomplète de la veine rénale*, c'est un sujet que nous avons traité plus complètement ailleurs (¹) et sur lequel il nous est impossible de nous étendre. Nous rappellerons que les effets de la ligature complète de la veine aboutissent à la destruction presque absolue des reins par suite de l'arrêt des échanges organiques (Buchwald et Litten). On a signalé des lésions analogues chez l'homme à la suite de l'oblitération de la veine cave inférieure et des veines rénales chez l'enfant consécutivement à la thrombose de ces vaisseaux (Parrot) ou chez l'adulte à la suite de tumeurs ou d'abcès par congestion (Chauffard).

Quant à la ligature incomplète de la veine rénale (²), elle a une tendance à devenir complète et à produire plus lentement sans doute, mais à coup sûr, les mêmes résultats.

Chez l'homme, d'ailleurs, il existe en même temps qu'un excès de tension dans le système veineux une diminution de pression dans le système artériel, conditions morbides que l'on ne peut réaliser expérimentalement à moins de produire artificiellement une insuffisance tricuspide. Cette disposition a été réalisée par F. Franck, qui a vu se développer des lésions semblables à celles du foie et du rein cardiaques. De plus, il y a chez l'homme des phases de rémission pendant lesquelles une grande partie des lésions observées dans le rein peut, sinon disparaître complètement, tout au moins rétrocéder en grande partie.

Si *l'histoire clinique du rein cardiaque* n'offre pas le haut intérêt qui s'attache à la symptomatologie du foie muscade, elle n'en mérite pas moins notre attention.

Il est aujourd'hui de règle, et personne ne saurait s'y soustraire, d'examiner les urines chez les malades atteints d'une affection du cœur non compensée. A cette période, elles sont généralement peu abondantes, hautes en couleur, troubles. En chauffant l'urine, on n'obtient pas toujours dans ces conditions de précipité albumineux. Ce précipité, quand il existe, est faible; souvent la proportion d'albumine par litre n'excède pas 25 à 40 centigrammes. Cependant le chiffre peut s'élever et atteindre 1 gr. 50 à 2 grammes pour 1000 (Bartels).

A ce degré, les symptômes hépatiques ne manquent pas. Les malades ne se plaignent guère de la diminution de leurs urines, mais ils accusent, au niveau de l'hypocondre droit, une pesanteur très pénible qui se transforme en douleur vraie, lorsqu'on vient à rechercher les limites du foie. Celui-ci est facile à sentir et paraît augmenté de volume, dépassant les fausses côtes de plusieurs centimètres. Le teint des malades est subictérique et l'acide nitrique dénote dans les urines une notable proportion d'urobiline, indice d'une fonction hépatique ralentie. L'ictère vrai peut succéder au pseudo-ictère hémaphéique ou urobilique.

(¹) Cornil et Brault. *Études sur la pathologie du rein*, 1884, p. 126 et 140.
(²) Germont. *Contribution à l'étude expérimentale des néphrites.* Thèse de Paris, 1883.

Si les phénomènes s'aggravent, les urines diminuent; elles laissent, par le refroidissement, déposer sur les parois du vase une grande quantité d'urates. L'acide urique augmente beaucoup. Aussi l'urine est-elle très acide, et, par l'abondance des sels, sa densité varie de 1025 à 1050.

Quand l'*oligurie* est très marquée, les malades urinent à peine quelques gouttes et la sonde ne ramène pas de liquide.

Ce fait ne signifie pas que les lésions du rein soient suffisantes pour que l'urine ne passe plus, comme à la dernière période des néphrites destructives, car l'oligurie est directement en rapport avec l'*asthénie cardiaque*. Senator et Cohnheim acceptent, cependant, que les canalicules étant comprimés par les vaisseaux distendus, l'urine n'est plus sécrétée. La contre-pression au niveau de la pyramide serait suffisante pour triompher de l'*élévation de pression* au niveau du glomérule.

Les recherches les plus modernes démontrent que Senator et Cohnheim ont interprété inexactement le phénomène. Il est dès à présent certain que l'augmentation de pression au niveau du glomérule favorise la transsudation aqueuse et s'oppose à l'issue de l'albumine, car, plus la pression est forte, plus la vitesse est grande. Dans le rein cardiaque les termes sont renversés, la pression diminue au niveau du glomérule, elle augmente dans la pyramide. Diminuant dans le glomérule, le cours du sang y est ralenti, et, dans ces conditions, l'albumine fait effraction dans la cavité (Stokvis, Runeberg). Aussi, quand surviennent l'oligurie et l'anurie, il faut incriminer bien plus la *diminution de pression* dans le système artériel que l'augmentation de pression dans le système veineux. La filtration urinaire s'arrête, non pas parce que le rein est atteint de lésions irrémédiables, mais parce que la contraction cardiaque est affaiblie, et que le muscle surmené dénote, par la mollesse et l'irrégularité de ses contractions, qu'il n'y a plus à compter sur son énergie.

Ce qui démontre bien la réalité de cette explication, c'est que nous assistons fréquemment à la disparition complète et rapide de phénomènes aussi inquiétants. Sous l'influence de la digitale, de la caféine et d'autres diurétiques, on voit la contraction cardiaque se relever, se régulariser, les urines augmenter, s'éclaircir ; on assiste également au retrait du foie, dont la saillie est de moins en moins appréciable et qui finit par disparaître complètement sous les côtes après avoir repris son volume primitif.

Il résulte de cette description qu'il n'y a pas à craindre l'apparition de phénomènes urémiques par le seul fait des lésions du rein cardiaque. Chauffard dit, au contraire, avoir vu des cas de mort par urémie et relevé d'autres observations où les malades, à la suite de fortes crises d'asystolie, se comportaient comme des rénaux. L'état du rein complique sans doute une situation déjà bien précaire, mais l'existence n'est nullement menacée si le cœur réagit sous l'influence des médicaments chargés de stimuler son activité. On devra donc toujours surveiller très attentivement le taux des urines dans le cours d'une affection cardiaque. Cet examen sera d'un précieux enseignement pour établir le pronostic, en l'absence de tout œdème. Si la quantité des urines est minime, et reste telle malgré une intervention thérapeutique suivie, on devra redouter une terminaison fatale, quelquefois dans le plus bref délai.

Lorsque la digitale ralentit le cœur sans exciter le rein (action dissociée) (Merklen), le pronostic est très grave.

Le diagnostic n'offre pas, en général, de sérieuses difficultés. Il sera possible, dans la plupart des cas, de rendre le cœur responsable des troubles auxquels on assistera. L'aspect des urines est par lui-même suffisamment caractéristique. Il l'est d'autant plus que la couleur, les qualités optiques générales et les réactions chimiques appartiennent au moins autant aux urines hépatiques qu'aux urines de congestion rénale. Cette coïncidence, loin d'être une cause d'erreur, est au contraire la confirmation du diagnostic posé.

Il peut se présenter telle circonstance cependant où les urines étant albumineuses sont moins foncées en couleur. Le foie est alors lui-même peu touché. Faut-il penser, dans ces conditions, à une néphrite ou à une affection orificielle? Il est rare que l'auscultation ne révèle pas une lésion d'orifice ou une arythmie tout aussi probante au point de vue d'une altération organique du cœur. Si l'auscultation est muette, le doute est permis.

Les poumons peuvent, de leur côté, présenter des signes qui paraissent favorables à l'idée d'une néphrite. Les difficultés s'accumulent lorsque la dyspnée prend le caractère asthmatique, lorsque les points congestifs perçus du côté du poumon sont mobiles et changeants et rappellent les oscillations des bronchites albuminuriques de Lasègue. Si en même temps le foie est indolore, le diagnostic peut être délicat. On doit, en pareille circonstance, se rappeler que dans l'hypothèse d'une néphrite, on trouvera du côté du cœur le bruit de galop en même temps que l'hypertrophie de l'organe, et qu'il est impossible de confondre le rythme à trois temps avec une lésion organique du cœur ; du côté des urines, c'est que, si elles dépassent comme quantité 1000 à 1200 grammes et qu'elles contiennent environ 5 grammes d'albumine par litre, on peut éliminer presque à coup sûr l'idée d'un rein cardiaque.

Si l'albuminurie est en quantité inférieure, 0,50 à 1 gramme, avec urines abondantes et peu colorées, on devra songer surtout à une néphrite interstitielle, dont les autres signes devront être recherchés. On ne devra pas oublier que le point de départ de la congestion rénale n'est pas toujours dans le cœur gauche, et penser aux affections chroniques du poumon, dont l'influence est actuellement démontrée.

Enfin on devra songer qu'il peut y avoir coexistence de maladie orificielle du cœur et de néphrite chronique, ainsi que nous l'avons observé d'une façon nette. Les antécédents des malades étant connus, ce double diagnostic peut se faire avec facilité.

Le rein cardiaque ne comporte pas de *thérapeutique* particulière. Nous avons déjà dit que dans tous les cas où il n'y avait pas contre-indication, la digitale était l'agent médicamenteux auquel il fallait s'adresser. A son défaut, la caféine, la théobromine, le strophantus, la convallamarine, la lactose associée ou non à l'acétate de potasse (A. Robin) doivent être utilisées. Lorsque l'œdème est généralisé et que l'équilibre entre les deux circulations est rompu, on pourra retirer un grand avantage de la saignée pratiquée largement et répétée au besoin les jours suivants. Pour être efficace, elle doit être abondante. Après la saignée, la détente peut être telle que les médicaments cardiaques agissent, alors qu'ils étaient restés sans effet. On y joindra les laxatifs. Le régime lacté ne doit être prescrit que sous certaines réserves. On ne devra l'ordonner qu'au moment où l'action du cœur sera suffisante, ce que l'on jugera à l'ascension de la courbe urinaire. Il n'y a, d'ailleurs, aucun inconvénient à laisser les

malades à une demi-diète pendant les quelques jours où la situation restera critique. Toute alimentation capable d'augmenter, au moment de la période d'oligurie, le taux des matières extractives serait préjudiciable et surmènerait le rein sans permettre à l'organisme de lutter contre l'hydropisie.

III

INFARCTUS DU REIN

Les infarctus proviennent de la fixation dans les artères du rein, d'embolies parties des cavités gauches du cœur ou du tronc aortique.

Il est difficile de ne pas rapprocher l'étude des infarctus de celle du rein cardiaque. Si les affections du cœur évoluent, en général, sans jamais présenter cet accident, il est démontré, d'autre part, que l'apparition des infarctus coïncide toujours avec des lésions orificielles ou des altérations des gros vaisseaux.

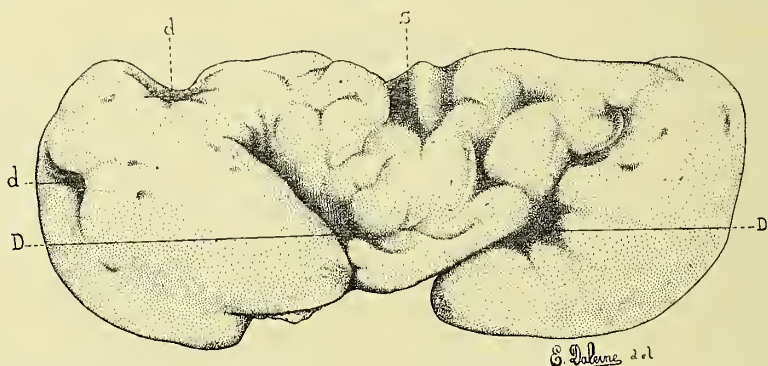


Fig. 26. — Rein déformé par des infarctus multiples. La surface de l'organe est creusée de sillons et de fissures *D*, *D*, donnant à la partie moyenne l'apparence de circonvolutions cérébrales.

Aux extrémités, les dépressions *d*, *d* sont beaucoup moins marquées. En *S* on voit un petit lobe rénal presque complètement détaché par de profondes incisures.

L'autre rein présentait des lésions analogues. Il existait au cœur un rétrécissement mitral très serré, une hypertrophie considérable de l'oreillette gauche avec épaississement de l'endocarde et caillots anciens très adhérents (thrombose auriculaire).

Rayer (1) en avait déjà fait la remarque. « En examinant, dit-il, après la mort les divers organes d'individus de différents âges, qui avaient succombé à des affections du cœur ou du péricarde, survenues à la suite des rhumatismes, j'avais noté depuis longtemps que les reins étaient quelquefois altérés. Lorsque j'eus réuni un certain nombre de cas de ces lésions rénales, chez des rhumatisants, je fus frappé des apparences particulières qu'offraient ces lésions. »

La description faite par Rayer de ces altérations spéciales, dont il avait méconnu la nature et la pathogénie, est, au point de vue macroscopique, d'une exactitude parfaite. Ayant remarqué la coïncidence si frappante des lésions du cœur du péricarde et du rein, il était autorisé à les faire dépendre toutes de la même cause, du rhumatisme, et de donner aux altérations du rein le nom de *néphrite rhumatismale*. Cette appellation peut surprendre au premier abord,

(1) Rayer, t. II, p. 73 et suiv.

mais elle est justifiée par l'observation. L'influence du rhumatisme sur les lésions du cœur et des vaisseaux est suffisamment établie pour que, aujourd'hui même, on range le rhumatisme parmi les causes, sinon immédiates, tout au moins prochaines de la production des infarctus.

Les infarctus se présentent habituellement sous la forme de petites masses blanc-grisâtre de dimensions variables [1]. Leur aspect diffère d'ailleurs suivant la période à laquelle on les observe; les infarctus récents et de volume moyen sont souvent en contact avec une zone congestive formant autour d'eux une bande rouge très tranchée. Le fait n'est pas constant. Ce sont des observations de ce genre que Rayer nous a transmises. L'infarctus du rein peut être *blanc* dès le début; il résulte en tout cas des relations disséminées dans les divers ouvrages que l'infarctus hémorragique n'est pas le plus commun.

Pour constater cette zone hyperémique, il faut observer des infarctus récents. Plus on s'éloigne du moment de leur production et plus leur aspect se modifie. Au début, ils sont de consistance ferme, mais élastique; ils apparaissent sous la capsule, lisses et presque de niveau avec la substance rénale qui les circonscrit. Plus tard ils se dépriment. La capsule les suit dans leur mouvement de retrait et ce processus ne s'arrête qu'après résorption complète de toute la partie mortifiée. Alors, le rein, qui, dans son ensemble, présente tous les attributs du rein cardiaque, apparaît sillonné de petites dépressions ou de fissures plus ou moins profondes pénétrant dans la substance corticale et pouvant atteindre la partie moyenne des pyramides. Ces cicatrices et ces fissures correspondent à l'emplacement d'anciens infarctus guéris. Dans les premières phases de ce travail de résorption, la capsule est épaisse et vascularisée; plus tard, elle peut s'amincir tout en conservant des adhérences avec l'enveloppe celluleuse du rein.

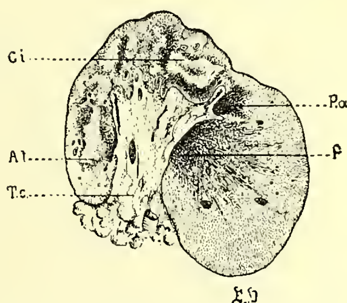


Fig. 27. — Coupe transversale faite au niveau d'une partie atrophiée du rein.

Sur la droite de la figure se trouve une pyramide *P* dont les dimensions sont à peu près normales, au-dessus une autre pyramide *Pa* réduite à la partie la plus ténue de son sommet.

Sur la ligne médiane et sur la gauche, l'effondrement des pyramides est complet, elles sont réduites à l'état de blocs fibreux d'apparence cicatricielle *Ci*, ou de masses complètement atrophiées *At*.

La pyramide saine *P* est séparée des régions atrophiées par un tissu conjonctif assez abondant *Tc*.

La section a été faite sur le rein représenté figure 26.

En fin de compte, un infarctus de faible dimension peut disparaître complètement. Le tissu qui le remplace est un tissu mince, fibreux, assez souple. Les gros infarctus comprenant une ou deux pyramides conservent toujours en leur centre une partie nécrosée et le tissu fibreux qui s'est substitué à eux présente une certaine épaisseur. Si l'infarctus a été hémorragique dès le début, il est d'abord rouge brun, puis il passe successivement par les teintes orangée, jaunâtre, blanc-jaunâtre, blanc-grisâtre; si l'infarctus est anémique d'emblée, il reste blanc pendant la plus grande partie de son évolution, et devient par la suite légèrement grisâtre et d'une consistance assez ferme lorsque sa métamorphose est complète.

[1] Sauf les petits infarctus les plus superficiels situés immédiatement sous la capsule de forme hémisphérique ou lenticulaire, les autres ont toujours la disposition d'une pyramide ou d'un cône à sommet dirigé du côté du hile. Sur des coupes bien orientées, on peut mettre en évidence le point oblitéré de l'artère qui commande le territoire nécrosé.

Quand on examine au microscope un infarctus en voie de transformation fibreuse, on peut suivre la série complète des actes qui président à la réparation des tissus frappés de nécrose. Les capillaires sont remplis de granulations et de gouttelettes graisseuses provenant de la destruction de la fibrine et des globules sanguins. On y trouve aussi du pigment. Les tubes sont occupés par une masse protoplasmique informe, sans cellules distinctes en voie d'émulsion et de résorption.

L'élimination des parties mortifiées se fait insensiblement par les lymphatiques et les capillaires voisins remplis de cellules chargées d'effectuer le travail de résorption. Ces cellules viennent des parties saines et s'insinuent d'abord dans les couches périphériques de l'infarctus. A mesure que celui-ci se résorbe, elles pénètrent plus profondément, et, quand l'élimination est complète, elles ont disparu ; il ne reste plus dans la région occupée autrefois par l'infarctus qu'un tissu fibreux dense, formant cicatrice, et du côté de la capsule une dépression d'autant plus marquée que l'infarctus était plus volumineux.

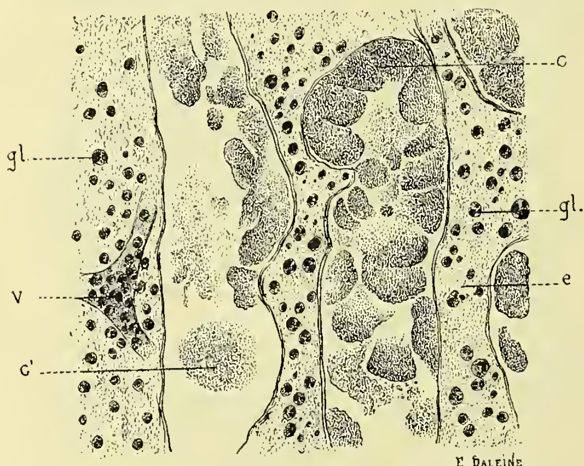


Fig. 28. — Infarctus du rein à la période de résorption.

Les tubes coupés longitudinalement contiennent des débris cellulaires en voie d'émulsion *c*. Les noyaux ne peuvent être mis en relief par aucun procédé de coloration, c'est la nécrose totale des épithéliums : les masses cellulaires finissent par se transformer en blocs poussiéreux.

Dans le tissu conjonctif intertubulaire élargi *e*, on rencontre un grand nombre de cellules lymphatiques chargées de graisse *gl*, *gl*, et de place en place des capillaires *v* complètement obstrués par les mêmes éléments migrateurs graisseux.

La terminaison des infarctus par suppuration est exceptionnelle. Elle ne s'observe que lorsque l'embolie présente des propriétés septiques, à la suite d'une endocardite ou d'une aortite infectieuse. Tout au début, les abcès ont presque toujours la disposition d'un cône ou d'une pyramide.

Les infarctus peuvent occuper la presque totalité des deux reins. Au point de vue de leurs conséquences, ces lésions sont comparables aux désordres qui succèdent à la ligature simultanée des artères rénales chez les animaux. On sait que chez le lapin et chez le chien la mort survient exactement trois jours après la ligature, avec le même ensemble de symptômes qu'à la suite de l'oblitération des uretères.

Une observation de ce genre a été recueillie par Juhel-Rénoy [1] chez une jeune fille de seize ans, à peine convalescente d'une scarlatine. L'angine et l'éruption n'avaient rien présenté d'anormal, les urines étaient assez abondantes et sans albumine. Deux jours après son entrée, anurie totale ; le cathétérisme répété chaque jour fut sans effet, l'anurie persista cinq jours entiers, résistant à toutes les médications ; le sixième jour on remarqua un peu

[1] De l'anurie précoce scarlatineuse. *Arch. gén. de méd.*, 1886.

d'œdème des pieds et de la région lombaire, la face paraissait bouffie, mais les symptômes urémiques faisaient complètement défaut; puis, sans que l'état général se fût modifié, la mort survint presque subitement, précédée de quelques convulsions.

Juhel-Rénoy intitule avec raison cette observation *anurie précoce scarlatineuse*, car l'examen microscopique démontra que les artères étaient complètement oblitérées par des embolies multiples occupant les vaisseaux de la voûte et les artérioles des glomérules. La substance corticale était blanc jaunâtre, couleur de mastic, entièrement nécrosée.

Mais quelle est la relation entre ces oblitérations vasculaires suivies de nécrose totale des reins et la scarlatine? L'observation ne relève ni affection organique du cœur, ni lésion de l'aorte; aussi, ce fait, malgré la netteté des lésions, est d'une interprétation extrêmement difficile. Il est insolite au moment de la défervescence d'une scarlatine, il le serait de même dans toute autre fièvre éruptive ou maladie infectieuse à une époque aussi rapprochée du début. Il est donc permis d'émettre des doutes sur le rôle de la scarlatine dans la production de ces infarctus, d'autant plus que l'examen bactériologique n'a donné aucun résultat.

Dans l'observation on nota quelques douleurs rénales, mais elles ne paraissent pas avoir été d'une grande violence. Souvent, en effet, les infarctus ne se traduisent par aucun symptôme; quelquefois, au contraire, au moment de leur apparition les malades ressentent subitement dans la région lombaire une douleur très aiguë. Cette douleur ne s'irradie pas du côté de l'uretère et n'est habituellement pas réveillée par la pression. Dans certaines observations on a noté la production d'une hématurie légère, transitoire, accompagnée et suivie d'une albuminurie sans importance, puis bientôt tout rentre dans l'ordre. Il est vraisemblable que l'infarctus s'installe souvent sans éveiller de douleur, si l'on en juge par la quantité de cicatrices trouvées à l'autopsie de malades qui n'avaient jamais ressenti le moindre trouble antérieurement; l'apparition brusque du sang dans les urines, chez un cardiaque, peut au contraire, éveiller l'attention et faire songer à un infarctus, ainsi que nous avons pu le vérifier dans une circonstance très nette.

CHAPITRE XI

DES NÉPHRITES EN GÉNÉRAL — HISTOIRE ET DOCTRINES

Il est utile avant d'aborder l'étude des néphrites, de présenter tout d'abord un exposé général des opinions et des théories émises à propos des inflammations chroniques du rein et du mal de Bright. Les inflammations du rein ont, en effet, au point de vue doctrinal, une importance bien supérieure à celle de toutes les autres affections du rein prises en particulier.

Il suffit pour s'en convaincre de jeter un coup d'œil sur la pathologie rénale, et l'on reconnaîtra immédiatement que tandis que l'histoire anatomique et clinique de la *tuberculose* et de la *syphilis* rénales, de la *lithiase* urinaire et même

des tumeurs du rein telles que le *sarcome* et le *cancer*, se complète et s'éclaircit, celle des *néphrites* est encore l'objet de discussions et de contestations sans nombre. On prétend même que les descriptions récentes, au lieu de simplifier et de rendre plus intéressante l'étude de ce point si important de la pathologie rénale en ont rendu l'exposé plus confus et plus obscur.

Pour démontrer qu'il n'en est rien, il y aurait peu d'intérêt à discuter et à passer en revue les innombrables travaux dont la pathologie rénale est si riche [1]. Ce serait recommencer inutilement un labeur que d'autres ont entrepris avec grand talent, mais sans arriver malgré tout à la simplification désirée. Aussi, c'est surtout avec des arguments nouveaux et des observations recueillies dans un esprit différent que la discussion doit être faite.

Cependant, dans l'historique de toute question il y a des travaux que l'on doit rappeler car ils contiennent des faits de premier ordre dont les théories ultérieures ont largement profité. C'est par leur exposé que nous commencerons.

Tout le monde est aujourd'hui d'accord pour reconnaître qu'avant le travail de Bright, paru en 1827, la pathologie du rein n'existait pas. En parcourant les documents rassemblés par Rayer, seul le nom de Wells (1812) peut être considéré comme celui d'un précurseur. On doit y ajouter celui de Barbier d'Amiens [2] qui dans un ouvrage paru la même année, en 1827, signale comme nous l'avons rappelé à propos de l'hydropisie, l'existence de l'*oligotrophie* des reins, mais il ne parle pas d'albuminurie. Le mémoire original de Bright est à lire en entier, l'idée directrice que l'on peut en détacher au point de vue qui nous occupe est des plus nettes. Elle consacre la *coexistence* de l'*albumine* dans les urines, de l'*hydropisie* de certaines parties du corps et de *lésions rénales* dont l'aspect est variable. Aucune des questions importantes de l'histoire des néphrites chroniques n'est omise dans cet exposé. On y trouve indiqués les modifications de volume du cœur, l'*hypertrophie* sans lésion valvulaire, l'*adultération* du sang, les *troubles de la vue*, les phénomènes *urémiques*. Pour expliquer l'hypertrophie du cœur, Bright émet deux des principales opinions qui divisent encore aujourd'hui les pathologistes : l'excitation directe du cœur par le sang altéré ou la modification des vaisseaux périphériques.

La découverte de Bright eut immédiatement une portée considérable, et ce qui nous la rend plus précieuse encore, c'est qu'en distinguant les *trois formes anatomiques* dont il nous a laissé la relation, il ne voulut pas se prononcer sur la question de savoir s'il avait observé *trois degrés* d'une même maladie ou *trois lésions foncièrement distinctes*. Aujourd'hui, où nos connaissances anatomiques sont beaucoup plus étendues, nous pouvons apprécier le mérite de cette réserve. La doctrine de Bright se trouve complétée par des publications qui s'échelonnent de 1831 à 184 .

D'après ce résumé, on n'est pas autorisé à décrire aujourd'hui une maladie de Bright *sans albuminurie*, pas plus qu'on ne peut dire que la maladie de Bright

(1) Pour l'historique de la question, consulter les ouvrages suivants : P. RAYER. *Traité des maladies des reins*, t. II, p. 505 et suiv. Paris, 1840. — C. BARTELS. *Les maladies des reins*, traduction française, 1884, p. 159 et suiv. — LECORCHÉ et TALAMON. *Traité de l'albuminurie et du mal de Bright*, 1888, p. 507 et suiv.

(2) BARBIER D'AMIENS. *Précis de nosologie et de thérapeutique*, t. I, p. 410, 1827.

existe *sans hydropisie*. Les trois termes, *albuminurie*, *hydropisie* et *lésion rénale*, forment dans la première conception de Bright un ensemble qu'on ne peut dissocier.

La démonstration de lésions rénales sans albuminurie appartient à la période moderne. L'idée de mal de Bright sans hydropisie ou sans albuminurie ne se rapporte plus à un ensemble, mais à une altération spéciale du rein très lente dans sa marche et que Bright soupçonnait à peine. Sans doute Bright émit l'idée que le cœur était d'autant plus hypertrophié que le rein était plus atrophié, et que la dureté et la rétraction des reins constatées en pareil cas pouvaient faire supposer à l'affection une durée déjà longue, mais sans penser à séparer ces lésions de l'albuminurie. Il est vrai que, en outre des trois variétés dont il a donné la description, il signalait plus tard la *mollesse anormale* des reins observée dans certains cas, l'*induration* des *reins calculeux*, et ne doutait pas que l'on arrivât à connaître d'autres altérations capables de produire l'albuminurie.

Aussi, avant que des connaissances anatomiques et étiologiques plus précises aient permis de distinguer parmi les types anciennement décrits des formes très différentes les unes des autres, tous les médecins cherchèrent à vérifier si les trois formes indiquées par l'auteur anglais existaient réellement et s'il n'en existait pas d'autres.

Sans tenir compte des travaux publiés en Angleterre confirmant la découverte de Bright, nous arrivons à Rayer, qui se crut autorisé à distinguer *six formes de néphrite albumineuse* correspondant aux différents degrés d'une même maladie observée à des phases successives de son évolution. Si la division de Rayer nous apparaît aujourd'hui artificielle, il eut tout au moins le mérite de reprendre dans une série de chapitres très riches en observations l'histoire *d'un grand nombre de maladies* dans leurs rapports avec les *inflammations du rein*.

On verra, par exemple que, étudiant dans un chapitre spécial la *néphrite scarlatineuse*, il montre comment elle peut avoir pour effet de réduire les reins à des dimensions d'autant moins considérables qu'elle a duré plus longtemps.

Quant à la tentative de Frerichs [1], elle n'offre guère aujourd'hui qu'un intérêt de curiosité, puisqu'il s'agit toujours d'un *processus unique* dont les divers stades correspondent à des altérations particulières du rein.

Cependant, à la même époque, Reinhardt [2] se séparait des successeurs de Bright : « Les divers états compris sous le nom de maladie de Bright n'appartiennent pas, dit-il, à un seul et même processus pathologique, *il faut les considérer comme des localisations dans le rein des processus morbides les plus variés sous la forme de néphrite diffuse.* » Il est maintenant établi que l'opinion de Rayer et celle de Frerichs, tous deux précédés par Toynbee (*Med. chirurg., Trans.*, 1846), sont erronées, il n'existe pas une seule maladie rénale avec trois, cinq ou six degrés d'altérations, il n'est pas exact davantage de dire que chacune des lésions observées correspond à une maladie distincte. Reinhardt avait vu plus juste, mais l'anatomie à l'œil nu était désormais impuissante à résoudre une question si complexe.

Il n'en est pas moins à retenir que Rayer avait entrevu l'importance de la

(1) FRERICHS. *Die Bright'sche Nierenkrankheit und deren Behandlung*. Braunschweig, 1851.
(2) REINHARDT. *Berlin Charite Annalen*, 1850, cité par Bartels, p. 169.

notion *étiologique* et que Reinhardt acceptait aussi que suivant les *causes* qui lui donnent naissance et la constitution de l'individu la néphrite peut suivre des marches très variées. Rosenstein, en 1865, s'exprimait à peu près de même.

Un *nouvel essai de classification* fut tenté par Virchow [1] et l'*école histologiste*, qui reprit à son profit la tentative infructueuse des anatomistes purs. Virchow ne reconnaît comme néphrite, c'est-à-dire comme inflammation du rein, que la *néphrite catarrhale*, la *néphrite croupale* et la *néphrite parenchymateuse*. Il s'étonne que « l'on donne le nom de mal de Bright à toutes les lésions qui se terminent par la dégénérescence granuleuse des reins, même quand le processus pathologique suit une marche chronique sans présenter d'hydropisie, d'albuminurie, ni de phénomènes urémiques évidents, et, d'un autre côté, à tous les cas où il y a albuminurie avec quelques légères altérations des reins, qui ne produisent ni dégénérescence granuleuse ni hydropisie ». Mais cette nouvelle conception de la néphrite d'après Virchow fut bientôt contestée, et, à peine le terme de *néphrite interstitielle* (Beer) [2] est-il entré dans l'usage, que la *néphrite parenchymateuse* n'existe plus comme néphrite. La question de la maladie de Bright se compliquait en effet de la doctrine *de l'inflammation* appliquée à l'étude de la pathologie du rein.

Avec des idées essentiellement arbitraires sur ce qu'il fallait considérer comme lésion inflammatoire et lésion dégénérative, Beer, Traube [3] se croyaient seuls en possession de la vraie néphrite. Le tissu conjonctif était de tous les tissus de l'économie le seul qui pût s'enflammer ; l'inflammation parenchymateuse de Virchow n'existait donc pas, puisqu'elle ne portait que sur les cellules; les lésions décrites par lui étaient des phases successives de déchéance cellulaire.

La découverte du tissu conjonctif du rein et l'importance apparente tout au moins des phénomènes morbides qui s'y produisent avaient ainsi déterminé Beer et Traube à rejeter complètement la néphrite parenchymateuse de Virchow.

C'est à cette manière de voir que se rattachera plus tard Kelsch [4] qui dans une étude critique très documentée se déclare partisan de la théorie de Traube, les inflammations, suppose-t-il comme les auteurs précédents, ne pouvant se développer que dans le tissu conjonctif.

Ainsi, dès l'origine, et sous l'impulsion de Virchow, le microscope *induit en erreur* ceux qui cherchent à élucider la question. L'explication en est facile à donner : c'est que, au lieu de voir dans toute altération du rein le résultat des désordres produits sur la glande par des agents multiples d'irritation, les histologistes, dominés par une *conception arbitraire de l'inflammation*, prétendent qu'ils sont en présence de types anatomiques irréductibles auxquels se trouve subordonnée l'évolution des néphrites. C'est un véritable contresens, puisque les lésions sont commandées par l'évolution même des maladies.

Cependant on voit, à la suite de Virchow, de Beer et de Traube, presque tous les micrographes accepter la division en néphrite parenchymateuse et néphrite

(1) VIRCHOW. Ueber parenchymatous Entzundung. *Virchow's Arch.* Bd IV, 1852.
(2) BEER. *Die Bindesubstanz der menschlichen Niere.* Berlin, 1859.
(3) TRAUBE. Zur Pathologie der Nierenkrankheiten. *Beitr. zur Path. und Phys.*, t. II, 1860.
(4) KELSCH. Revue critique et recherches anatomo-pathologiques sur la maladie de Bright. *Arch. de phys.*, 1874.

interstitielle. Les partisans de Traube, exagérant sa doctrine et ne supposant pas que le rein construit sur le modèle des glandes ne fût sensible qu'à certaines irritations, affirment que ses épithéliums peuvent dégénérer et non s'enflammer.

Et mieux encore, tout processus de néphrite étant pour eux par *définition* et dès le début, *interstitiel*, le type des inflammations aiguës du rein est une *néphrite interstitielle aiguë* et l'exemple cité de préférence est celui de la néphrite scarlatineuse.

D'après cela, on peut juger qu'à cette époque c'est au point de vue histologique la confusion absolue. Quant à la physiologie pathologique et à l'étiologie, elles étaient à peine mentionnées.

Quoi qu'il en soit, à partir de cette époque la dualité histologique était acceptée. Elle fut reprise sous une autre forme par Johnson (¹) avec la *néphrite desquamative* et la *néphrite non desquamative*, et plus tard par S. Wilks (²) avec le *gros rein blanc* et le *petit rein contracté*; c'était toujours, avec des noms différents, dire néphrite parenchymateuse et néphrite interstitielle. Aujourd'hui même, ces différentes expressions sont employées l'une pour l'autre.

Sous une apparence de simplicité, la dichotomie rassemble des faits tellement disparates que beaucoup de médecins, observant des néphrites dont le tableau clinique ne correspondait ni à l'une ni à l'autre forme, ont proposé et fait accepter dans la suite la dénomination de *néphrite mixte*, c'est-à-dire à la fois parenchymateuse et interstitielle. Ces néphrites seraient même les plus fréquentes. Cette expression n'est pas heureuse, car, pour savoir ce qu'est une néphrite mixte, il faut s'entendre déjà sur les termes néphrite parenchymateuse et néphrite interstitielle, et chacun sait que ces expressions ont reçu, suivant les époques, des acceptions différentes.

Nous retrouvons, en somme, dans ce débat, cette tendance continuelle qui depuis Bright est allée en s'exagérant, de dénommer les affections rénales par leurs lésions et de considérer le substratum anatomique comme la caractéristique de la maladie. Cet organicisme à outrance avait sa raison d'être au moment où la plupart des néphrites étaient à peine différenciées cliniquement et où leur étiologie passait inaperçue. On recherchait alors dans *un élément fixe* une base solide de discussion et de classement. L'anatomie pathologique sembla combler cette lacune, et dans le zèle que l'on apporta à relever les désordres organiques constatés aux autopsies on eut bien vite exagéré leur valeur.

Il est curieux de voir combien la tendance à opposer seulement deux formes l'une à l'autre se fit longtemps sentir, on la retrouve au début chez les médecins anglais opposant les néphrites avec albuminurie et hydropisie à celles qui ne présentaient pas ces symptômes. Ces deux formes correspondaient aux deux apparences anatomiques dénommées gros rein blanc et petit rein ratatiné. C'est à cette doctrine que se rattache S. Wilks (1854), suivant en cela la voie préparée par Todd et Johnson.

Dans la classification de S. Wilks, l'histologie n'intervient pas, les formes cliniques sont rapportées à des altérations grossières constatées à l'œil nu. Cependant malgré les réserves nettement exprimées par S. Wilks, que le gros rein blanc et le petit rein ratatiné sont les deux extrêmes d'une série de maladies

(¹) JOHNSON. *On the diseases of the Kidney*, 1852.
(²) S. WILKS. Cases of Bright's disease. *Guy's hospital reports*, 1852, 2ᵉ série, t. VIII.

rénales, malgré la conception de *l'atrophie secondaire* due à Johnson, considérant que des reins volumineux peuvent ultérieurement se réduire, c'est le dualisme anatomique et clinique qui l'emporte. En cela Handfield Jones, Todd, Goodfelow (1861), Dickinson (1861) se montrent plus rigoureux que Grainger-Stewart (1868-1872), acceptant l'idée des maladies de Bright multiples.

Si la question subit des modifications insignifiantes, c'est toujours par la raison que les affections rénales étaient étudiées sans la moindre préoccupation étiologique ou pathogénique. Cependant, depuis la classification proposée par Virchow, la méthode anglaise se montrait bien supérieure et s'opposait avec avantage aux doctrines professées en Allemagne ou en France par les histologistes. Elle était mieux appropriée aux besoins de la clinique journalière.

A partir de cette époque et malgré les dénominations anatomiques en apparence, c'est le désir de dégager *les formes cliniques* qui domine les principaux écrits.

Ainsi, Bartels (1874-1877) arrive à distinguer une inflammation parenchymateuse aiguë et chronique et une néphrite interstitielle ou induration du tissu cellulaire des reins (atrophie simple, cirrhose, sclérose, atrophie granuleuse); cependant, il est visible que *l'évolution* des néphrites ainsi comprises lui semble particulièrement importante à fixer.

Je sais bien, dit-il en terminant, « que cette division est loin de comprendre toutes les formes des maladies diffuses des reins. On rencontre les combinaisons les plus variées; mais il serait peu pratique d'établir une catégorie à part pour chacune d'entre elles. En effet si l'on a égard aux nombreuses variétés que présentent ces combinaisons et aux degrés divers que peuvent présenter les diverses altérations, il serait impossible d'épuiser toutes les variétés possibles de l'état anatomique des reins; mais surtout à notre époque, il paraît impossible encore de diagnostiquer ces diverses combinaisons au lit du malade. J'ajouterai aux différentes parties dans lesquelles ce travail est divisé, ce que j'aurai à dire de ces formes mixtes » [1].

Vers la même époque Lancereaux [2] remarquait que les médecins ne tiennent pas suffisamment compte de l'étiologie et de l'évolution des néphrites. Cette déclaration semblait indiquer, de sa part, le désir d'apporter des modifications importantes aux divisions anciennes; mais la néphrite interstitielle fut simplement remplacée par la *néphrite diffuse primitive* et la néphrite parenchymateuse par les *néphrites épithéliales*. L'étude clinique, surtout en ce qui concerne la goutte et le saturnisme, est d'ailleurs fort soignée.

Peu de temps après, Charcot superposait, dans un exposé qu'il rendit volontairement systématique, les classifications adoptées par l'école histologiste en Allemagne et en France, par l'école anatomo-clinique en Angleterre, la néphrite parenchymateuse correspondant au gros rein blanc et la néphrite interstitielle au petit rein contracté, chacune d'elles ayant une symptomatologie assez nettement circonscrite.

Il aurait voulu, semble-t-il, compléter l'histoire anatomo-clinique des maladies de Bright, commencée par S. Wilks et G.-Stewart; or, son exposé n'envisage guère que deux formes principales, car il ajoute :

[1] BARTELS. *Les maladies des reins*. Trad. Edelmann, 1884, p. 184-185.
[2] LANCEREAUX. Art. REIN, in *Dict. Encyclop.*, 1876.

« Vous entendrez dire que les apparences sous lesquelles peuvent se présenter à l'œil nu les altérations du rein dans la maladie de Bright sont tellement variées, qu'elles diffèrent pour ainsi dire chez chaque sujet. Évidemment, il y a là de l'exagération ; il faut reconnaître, toutefois, que ces apparences sont nombreuses : ainsi, outre le petit rein rouge granuleux (néphrite interstitielle), nous avons le gros rein blanc, le gros rein graisseux lisse, le rein graisseux avec granulations, et enfin le rein graisseux atrophié et granuleux (petit rein gras granuleux). Il *n'est pas difficile, toutefois, vous venez de le voir, de grouper toutes ces variétés autour de deux groupes fondamentaux qui, seuls, doivent être considérés comme des espèces distinctes ayant une existence autonome* ([1]). »

C'était vouloir ne pas abandonner les anciens errements et, pour indiquer par un seul trait combien les deux néphrites étaient insuffisamment caractérisées, il nous suffira de rappeler qu'à propos de la néphrite interstitielle, Charcot dit que les sujets qui en sont atteints succombent entre cinquante et soixante ans, alors que fréquemment l'atrophie granuleuse s'observe dans la période de vingt à quarante ans, ainsi que la clinique le démontre chaque jour.

Désormais, il était impossible de rien attendre des *classifications anatomo-cliniques* qui voulaient rapprocher des choses inconciliables. En restant sur ce terrain, les auteurs s'exposaient à reprendre sans cesse les mêmes arguments ou à ne faire porter la discussion que sur des points de détail, c'est ce qui arriva. Dans les années qui suivirent, on voulut préciser si le mal de Bright correspond à deux formes cliniques absolument opposées ou à plusieurs, mais ces essais furent tentés en pure perte. Certains se rapprochaient de la doctrine anglaise défendue en partie par Jaccoud (1867-1883), Labadie-Lagrave et Lecorché (1875). D'autres, reconnaissant le côté arbitraire de l'ancienne dichotomie, tout en conservant les divisions extrêmes, proposèrent d'adopter des formes intermédiaires ou des *néphrites mixtes* (Dieulafoy, Rendu).

Il aurait été nécessaire, au lieu d'accepter des néphrites mixtes ou des formes intermédiaires puisque c'était reconnaître valable l'ancienne classification, de rejeter des appellations reconnues inexactes comme celles de néphrite parenchymateuse et de néphrite interstitielle. L'excellent travail de Rendu ([2]), où ces questions se trouvent déjà nettement discutées, aurait autorisé une pareille tentative : mais on subissait toujours impérieusement l'influence de l'école anatomique sans se rendre compte que l'expression *parenchymateuse* n'avait pas beaucoup plus de sens attribuée aux *néphrites* qu'aux *myélites*, aux *hépatites* et aux autres inflammations.

Avec la mauvaise application que l'on fit des expressions inflammation parenchymateuse et inflammation interstitielle, survint une période des plus confuses. Ainsi Klebs et Bamberger ([3]) écartent la division en gros rein blanc et en petit rein contracté, sous prétexte qu'au microscope on trouve, dans les deux cas, des lésions étendues au parenchyme et au tissu conjonctif.

Cependant, les apparences anatomiques dites *gros rein blanc* et *petit rein contracté*, sont des formes réelles et terminales des néphrites ; leur autonomie est donc prouvée. L'erreur des anatomistes consista justement pendant une

([1]) Charcot. *Leçons sur les maladies du foie et du rein*, 1877, p. 332.
([2]) Rendu. *Étude comparative des néphrites chroniques.* Thèse d'agrég., 1878.
([3]) *Volkmann's Sammlung klin. Vortr.*, 1879.

longue période à rapporter toute la pathologie du rein à *ces deux seules formes*, *alors qu'il en existe d'autres* présentant, comme les deux premières, des lésions étendues au parenchyme et au tissu conjonctif. Aujourd'hui nous savons que les altérations sont réparties sur toute la glande, mais, suivant les cas, dans des proportions tellement variables, que les apparences à l'œil nu sont assez nombreuses.

Avec Weigert ([1]), Cohnheim ([2]), Wagner ([3]), la question change de face. Pour tous trois, *les lésions des épithéliums* précèdent les altérations du tissu conjonctif, distinction inexacte en partie, puisque ces modifications peuvent se produire simultanément. Mais, ils énoncent, Weigert surtout, cette idée autrement importante que si les lésions varient d'une néphrite à l'autre, c'est par le degré. Cornil et Ranvier exprimaient déjà cette opinion en 1876 ([4]). Supposez qu'à cette notion on eût ajouté, dès cette époque, quelques renseignements précis sur l'étiologie des néphrites, la pathologie du rein se transformait du même coup. Au lieu de cela, Weigert cherche à établir que dans toute néphrite il s'agit d'un *processus unique*. Comment une pareille thèse peut-elle être soutenue, alors que les causes de destruction de l'organe sont si nombreuses et si variées? Chaque néphrite ne correspond-elle pas, au contraire à un processus différent, puisque dans chacune, la durée et l'intensité de l'irritation sont variables elles-mêmes?

Si Weigert, dans son travail, n'est pas arrivé à donner une conception absolument exacte des néphrites, c'est que, comme les auteurs précédents, il se laisse guider par des considérations histologiques auxquelles il donne trop de valeur, alors que la lésion est toujours subordonnée à l'irritation spéciale qui la provoque.

Même préoccupation chez Cohnheim : « En présence d'un examen microscopique fait sans idée préconçue, la séparation absolue et la formule d'opposition entre la néphrite parenchymateuse et la néphrite insterstitielle sont insoutenables. » Cela peut s'entendre, mais avec ce correctif que si la néphrite parenchymateuse et la néphrite interstitielle n'ont plus droit de cité, il ne faut pas, comme Cohnheim tend à le faire, revenir à une conception uniciste entraînant avec elle le vague des descriptions. Il faut, au contraire, opposer les néphrites les unes aux autres et si ce résultat ne peut être obtenu d'après l'examen porté sur un seul champ de microscope, on reconnaîtra sans peine aujourd'hui que dans la série des néphrites aiguës, subaiguës et chroniques la répartition des lésions est variable; d'où des aspects divers, toujours d'après ce principe, que la lésion est l'effet d'irritations de qualité et d'intensité différentes.

Tout en conservant les divisions anciennes, dans notre thèse inaugurale (1881), nous faisions pressentir qu'il faudrait bientôt les abandonner, car les effets de plusieurs maladies pouvaient s'ajouter pour déterminer chez le même individu des lésions complexes.

Depuis, dans plusieurs mémoires ou revues ([5]), notre soin fut d'insister sur l'importance des notions étiologiques et de faire voir quels étaient les résultats de processus aussi différents que les simples *congestions avec stase*, les *nécroses*

([1]) WEIGERT. In *Volkmann's Sammlung klin. Vortr.*, 1879.
([2]) COHNHEIM. *Vorlesungen über allg. Path.*, 1880.
([3]) WAGNER. Der morbus Brightii. In *Ziemssen's Handbuch*, 1882.
([4]) CORNIL et RANVIER. 2e édit., 1876.
([5]) A. BRAULT. Des formes anatomo-pathologiques du mal de Bright. *Arch. gén. de méd.*, 1882.

généralisées, les *scléroses même*, suivant qu'elles étaient consécutives aux *maladies générales* et *dyscrasiques* ou qu'elles succédaient aux *altérations des voies d'excrétion*. Et cette critique avait à cette époque un certain intérêt puisque Charcot et Gombault avaient voulu identifier l'évolution des processus scléreux dans ces deux catégories de faits.

Plus tard, toujours guidés par la nécessité de compléter les notions étiologiques et pathogéniques, nous présentions avec M. Cornil [1] l'esquisse des *néphrites diffuses* et des *néphrites systématiques*, mais, cette division nous parut insuffisante encore, puisque dans un chapitre consacré à la *pathologie générale* des néphrites, nous ajoutions « que la nature inflammatoire des néphrites soit admise ou qu'elles soient considérées comme des lésions d'un tout autre ordre, elles ne nous apparaissent pas comme des altérations primitives, mais comme le résultat de l'action sur le rein des maladies générales et infectieuses, diathésiques et constitutionnelles. Les lésions rénales résultent de la réaction du tissu en présence d'irritants très divers. Ces agents produisent des altérations diffuses ou localisées, les formes anatomiques qu'ils déterminent varient suivant *l'intensité*, *la durée*, *la qualité* de l'irritation ». C'est à cette conclusion qu'aboutissent, avec quelques différences, les travaux déjà cités de Weigert et Wagner, ceux de Leyden [2], Senator [3], et Snyers de Liège [4].

Par l'action successive de tous ces travaux l'ancienne doctrine anatomique se trouvait compromise. Il fallait donc chercher un terrain d'entente. Il fut bientôt trouvé lorsque l'on reconnut la nécessité d'étudier les néphrites *non seulement dans leurs résultats, mais dans leurs causes et leur mécanisme*. Ainsi que nous venons de le dire, ce mouvement était nettement dessiné avant la notion médicale des maladies infectieuses; mais à partir de cette époque la classification histologique fut définitivement ruinée.

Quel inconvénient peut-il y avoir aujourd'hui à conserver la division des néphrites en néphrite parenchymateuse et néphrite interstitielle? C'est que, en présence d'un malade atteint d'une néphrite chronique, le médecin cherche à adapter au fait qu'il observe la description de l'un des types qu'il a appris à distinguer. Si l'observation qu'il vient de recueillir ne cadre ni avec l'un ni avec l'autre de ces types, il conclura nécessairement à l'existence d'une néphrite mixte. Or, Charcot avait, en présentant le résumé de la doctrine du mal de Bright et de l'histoire anatomo-clinique de la néphrite parenchymateuse et de la néphrite interstitielle, détaché de la description générale la *dégénérescence amyloïde* et consacrait quelques pages à la *néphrite scarlatineuse*, considérée alors comme une néphrite interstitielle aiguë.

Il y avait dans cet exposé une tendance marquée à la dissociation des formes anatomiques. La *dégénérescence amyloïde* se différencie si peu, en clinique, de la néphrite parenchymateuse, qu'elle est souvent confondue avec elle. Lecorché et Talamon prétendent même qu'elle n'a pas d'existence indépendante et qu'elle se développe toujours sur une néphrite parenchymateuse antérieure. C'est là une opinion discutable, sur laquelle nous aurons occasion de revenir; toujours est-il que dans l'exposé de Charcot, dans le livre de Grainger-Stewart et même

(1) CORNIL et BRAULT. *Étude sur la pathologie du rein*, 1884, p. 245.
(2) LEYDEN. In *Verhandlungen des Congress f. innere medicin*. Wiesbaden, 1882.
(3) SENATOR. Beitrage zur Path. der Nieren. *Virchow's Arch.* Bd LXXIII, 1878.
(4) P. SNYERS. *Pathogénie des néphrites*, 1886.

dans l'exposé complet de la doctrine de Johnson, on trouve l'ébauche du démembrement de l'ancienne néphrite avec ses degrés et de la dichotomie avec ses deux formes. Grainger-Stewart décrit isolément la néphrite amyloïde, et Johnson, à côté de la néphrite desquamative (petit rein) et de la non-desquamative (gros rein blanc de Wilks), réservait une place à la *dégénérescence cireuse* des reins, et à la *dégénérescence graisseuse* dans laquelle il reconnaît deux formes : un rein graisseux et granuleux, un rein graisseux et tacheté.

En acceptant l'idée de *néphrite mixte*, on reste bien en arrière de Rayer et de Reinhardt qui avaient une notion plus exacte sur la diversité des lésions du rein dans les processus multiples qui les engendrent. Si *certaines observations* démontrent que dans la néphrite parenchymateuse (le gros rein blanc) l'albumine est parfois peu abondante et l'urine en excès, et que, dans nombre de néphrites interstitielles (atrophies rénales), l'urine est rare, foncée, chargée d'albumine, il n'en résulte pas qu'on soit autorisé à dire qu'il y a *néphrite mixte*, car on ne peut expliquer la polyurie par l'épaisssissement plus ou moins marqué du tissu conjonctif au niveau des glomérules; on n'explique pas davantage l'albuminurie par l'extension des altérations aux cellules des tubes contournés.

Au lieu de conserver une expression inexacte, il est plus logique de rechercher les conditions qui favorisent l'apparition et le maintien de l'albuminurie, au cours d'une néphrite, de même qu'il est indispensable d'établir les troubles de la circulation qui entretiennent la polyurie. D'ailleurs, la physiologie pathologique de la polyurie et la pathogénie de l'albuminurie dans les néphrites chroniques sont élucidées en partie et l'on sait que c'est d'une part dans des modifications de pression, de l'autre dans un ralentissement de la circulation au niveau du glomérule, qu'il faut chercher le motif de leur apparition et de leur retour.

C'est dans cet esprit de revision que, dans des publications signalées plus haut, nous avons établi que la *lésion rénale ne devait pas servir à dénommer une néphrite* non plus qu'à former la base d'une classification, mais à rendre compte de la durée et de l'évolution antérieure de la maladie lorsqu'on n'avait pas assisté à ses débuts; c'est-à-dire qu'à l'aspect, à la distribution et à l'intensité des lésions se rattache avant tout *la notion de durée*. Quand le rein est petit, ratatiné, très dur, on peut être assuré que l'affection a été longue. Rosenstein [1] dit de même : « Si les reins se présentent à l'autopsie avec des aspects différents, cela tient à la durée prolongée ou abrégée de la maladie et aussi à la prédominance de la lésion au moment de la mort dans telle ou telle partie constituante de l'organe. »

Si l'organe, par contre, est gros, épais, mou, et si, en même temps, les lésions des glomérules sont accentuées, on peut en conclure que la maladie a été courte. Mais, ces deux exemples, qui correspondent à peu près aux deux types de l'ancienne dichotomie, ne constituent pas le premier et le dernier échelon d'une série ininterrompue dont les degrés seraient nombreux, ils *ne présentent pas davantage les deux seuls termes* autour desquels on doit faire graviter toutes les néphrites, ils représentent l'aboutissant d'altérations assez accentuées pour expliquer la destruction du rein et l'arrêt de ses fonctions.

En regard de ces aspects il en est d'autres qui par les dimensions de l'organe,

(1) Rosenstein. *Traité pratique des maladies des reins*, 1874.

la coloration, l'induration du tissu, l'état chagriné de la surface, le poids, peuvent être, suivant la cause de la néphrite et la rapidité de la maladie, tellement variés qu'on ne doit plus accepter la *dichotomie* de S. Wilks, ni même la *pluralité* de Grainger Stewart et de Charcot, mais la *multiplicité des formes anatomiques.*

Il est une autre considération qui permet de soutenir l'idée de la multiplicité des formes anatomiques, c'est que la même maladie ne manifeste pas son action sur le rein par une série invariable de lésions, mais par des lésions différentes quelquefois. Inversement, des lésions analogues sont souvent la conséquence de maladies différentes. En ce qui concerne la première proposition, il ne saurait y avoir de doute.

La *néphrite scarlatineuse* peut être, au moment de la première période, une néphrite congestive, *plus tard* une néphrite hémorragique avec hyperémie considérable du rein, points ecchymotiques de la surface, ruptures glomérulaires accompagnées d'hématuries. Le rein peut être blanc, gris, chair d'anguille et de consistance variable, tantôt mou, tantôt un peu plus résistant.

Les lésions si variables des reins dans l'*impaludisme*, que les recherches de Kelsch et Kiener nous ont fait connaître, confirment cette idée. On pourrait, avec les différents types anatomiques des *néphrites paludéennes*, reconstituer presque entièrement les formes les plus importantes des inflammations rénales.

Si, d'autre part, on étudie les altérations des reins dans la première période d'un grand nombre de *maladies infectieuses*, il sera difficile, même après un examen très attentif, de discerner parmi les altérations observées s'il en est qui appartiennent à la fièvre typhoïde, à la variole, à la pneumonie. C'est que les *congestions aiguës*, les *néphrites congestives* ont entre elles un certain air de ressemblance. Si les reins sont *pâles*, *œdémateux*, *blanchâtres*, la difficulté ne sera pas moindre. Cela ne veut pas dire que les lésions soient identiques, mais il se peut faire que nous appréciions davantage les analogies qui les rapprochent sans reconnaître au même degré les caractères qui les différencient.

Dans le groupe important des *néphrites infectieuses*, on devrait, s'il existait des différences anatomiques incontestables de l'une à l'autre, décrire séparément la néphrite *variolique*, la néphrite *pneumonique*, la néphrite *ourlienne*, la néphrite *grippale* et ainsi des autres.

On ne trouverait pas grande utilité à procéder ainsi, le classement par groupes étant plus avantageux pour l'étude. D'ailleurs, en rangeant dans la même classe les *néphrites congestives*, dans une autre les *néphrites avec dégénérescences* et *nécroses des épithéliums*, dans une troisième les *néphrites avec lésions glomérulaires étendues*, on ne fait que mettre en pratique le principe de classification dont nous avons parlé, c'est-à-dire rapprocher l'une de l'autre des néphrites de cause variable, mais présentant les plus grandes analogies par la *lenteur* ou la *rapidité* de leur marche bien plus encore que par la *répartition de leurs lésions*. C'est, en somme, en ce qui concerne les néphrites chroniques, la substitution d'une *notion de physiologie pathologique* à celle d'*une double entité morbide mal définie.*

I

LES SYMPTOMES DANS LEURS RAPPORTS AVEC LES LÉSIONS

Les expressions de néphrite parenchymateuse et de néphrite interstitielle n'apportent avec elles, avons-nous dit, aucune idée précise. Néanmoins, on crut longtemps posséder non seulement une classification exacte des néphrites, mais encore, en se reportant au tableau clinique, une méthode d'une application courante au lit du malade. Comparant les symptômes observés aux lésions admises, on en déduisait l'état correspondant du rein et on pouvait ainsi établir le pronostic sur des bases sérieuses.

Mais, l'observation établit que les autopsies contredisent souvent le diagnostic porté, car beaucoup de néphrites chroniques présentent des reins de volume moyen, dont la coloration varie, et qui, par leur aspect, leur volume, leur poids, ne répondent à aucune des deux variétés acceptées par les partisans de l'ancienne dichotomie, pas plus qu'ils ne rappellent les reins amyloïdes ou les reins gras de Johnson. C'est de là que date l'expression de *néphrite mixte*. Avec les idées nouvelles, peut-on, s'appuyant sur les symptômes de l'affection rénale et son évolution, se faire une idée suffisamment exacte des altérations de l'organe et l'utiliser dans la pratique courante ?

Voici un malade dont les yeux sont bouffis, la conjonctive brillante, les membres œdématiés, on constate dans l'urine de l'albumine en grande quantité. L'urine d'ailleurs peut être rare et foncée, assez abondante ou en proportion presque normale, de 1200 à 1400 grammes par jour. Ces signes peuvent ne pas varier pendant quelques jours, persister même dans la même proportion pendant plusieurs semaines.

A défaut d'autres renseignements, en présence de ces seuls symptômes tirés de l'observation directe, il est impossible d'établir un diagnostic précis, ce qui démontre que les notions fournies par la quantité des urines sont insuffisantes. Cet ensemble appartient en effet à toutes les néphrites, et lorsque l'œdème matutinal de la face et des yeux manque, il pourrait à la rigueur s'appliquer au *rein cardiaque*; l'albumine venant à diminuer, on pourrait songer plutôt à une *atrophie rénale*.

Laissant de côté toutes ces hypothèses, que par l'interrogatoire du malade ou les renseignements fournis par l'entourage, on apprenne qu'il a contracté quelque temps auparavant la *scarlatine*, et immédiatement, à l'aide de ce nouveau facteur étiologique, la situation s'éclaircit. On est désormais en mesure de discuter la forme de néphrite en évolution, car de nombreuses observations ont établi que la néphrite scarlatineuse modifie profondément la contexture du rein et que l'aspect de l'organe varie suivant l'*intensité* et la *durée* de l'affection.

Que dans les premières périodes de cette néphrite dont on a pu reconstituer l'évolution et fixer approximativement le début, les urines deviennent subitement rares, sanglantes, franchement hématiques, avec limitation du taux de l'urée, on peut en conclure que l'atteinte est sérieuse et la néphrite grave. Si le régime lacté ne suffit pas à ramener la polyurie, les accidents urémiques sont proches, les convulsions suivies d'une période comateuse précèdent la mort, qui survient

à bref délai. L'*anatomie* nous montre que les reins sont volumineux, riches en sucs, tantôt pâles, rosés, avec points hémorragiques, quelquefois un peu jaunâtres avec des modifications de détail très nombreuses. Le microscope indique toujours des lésions très prononcées portant sur la glande rénale entière, mais avec une accentuation des phénomènes inflammatoires au niveau des glomérules dont l'obstruction est telle qu'ils deviennent imperméables à l'urine. Dans ces reins toutes les parties sont grosses et tuméfiées, il y a de l'œdème interstitiel, des glomérulites intenses, des hémorragies dans les tubes, des épithéliums en voie de destruction.

En somme, *l'organe est assez altéré pour que sa fonction soit abolie*, ce qui, au point de vue pratique, est le point important. Les lésions sont arrivées à un tel degré qu'il ne peut y avoir de compensation ; la lutte prend fin. A coup sûr, le terme de néphrite parenchymateuse ou, comme on l'a dit aussi, de néphrite épithéliale, ne donne qu'une idée très imparfaite de l'ensemble des lésions observées dans ces circonstances. *La néphrite est bien*, *dans la scarlatine*, *l'expression d'un état de souffrance général de la glande où toutes les parties sont atteintes*, *détruites*, *enflammées ou modifiées*, *les glomérules plus peut-être que les épithéliums et le tissu conjonctif.*

Il y eut une période où l'importance des lésions *glomérulaires* et *interstitielles* prit le pas sur les autres, où la néphrite scarlatineuse fut d'abord considérée comme une néphrite *interstitielle aiguë* (Traube, Beer), puis comme une glomérulo-néphrite (Klebs, Kelsch, Coats). Ainsi, la même affection, *considérée dans ses phases les plus aiguës*, c'est-à-dire dans les meilleures conditions d'observation possible, servit tour à tour à personnifier, pour les besoins de la théorie, la néphrite parenchymateuse ou la néphrite interstitielle.

Du moment où la néphrite scarlatineuse ne peut entrer dans l'une ou l'autre de ces expressions anatomiques, c'est que la division proposée est inexacte. Le seul fait important à retenir au point de vue pratique, comme au point de vue doctrinal c'est de savoir que la scarlatine porte ses effets sur toutes les parties de la glande et que la mort est souvent la conséquence des désordres qu'elle provoque.

Le volume des reins trouve son explication dans l'intensité des phénomènes inflammatoires, dans les exsudations intratubulaires et interstitielles, dans les glomérulites intenses. L'anatomie et la physiologie pathologique réunies concordent pour nous démontrer que de pareilles lésions sont incompatibles avec l'intégrité des fonctions. Ainsi, la turgescence et l'augmentation de volume de l'organe sont des caractères anatomiques inséparables de *l'idée de rapidité* dans l'évolution de la maladie. Cette remarque s'applique à *toute néphrite aiguë*, débutant brusquement chez une personne en pleine santé et parcourant toutes ses phases en quelques semaines. Il est impossible que, dans ces conditions, les lésions ne soient pas généralisées et que l'organe ne présente pas d'augmentation de volume. Mais ce caractère lui-même est contingent, car si la néphrite se prolonge, les exsudations pourront être en partie résorbées, et le rein présenter des dimensions moyennes. Néanmoins le microscope permet de relever tout un ensemble de lésions suffisantes par leur intensité ou leur généralisation pour expliquer la suppression du rein en tant qu'organe éliminateur.

Nous avons vu précédemment que Rayer et Frerichs avaient indiqué plusieurs formes anatomiques qui se transformeraient l'une dans l'autre. Plus

affirmatifs que Bright, ils croyaient donc au passage, par une série de lésions intermédiaires, des gros reins aux petits. Cette question du passage par degrés insensibles des reins volumineux aux reins atrophiés a beaucoup préoccupé tous les auteurs qui ont écrit sur la matière. Elle est encore actuellement à l'étude, mais il y a tout lieu de penser qu'elle est à peu près résolue.

Quand, après avoir assisté à l'évolution d'une néphrite, on voit le malade succomber en pleine urémie, et sans complication viscérale, il est certain que seuls les troubles provoqués du côté du rein ont été assez accusés pour expliquer la succession des accidents et la mort. Les lésions rénales dans ce cas, sont, à n'en pas douter, des *lésions ultimes*; pour elles aucune transformation n'est possible, elles sont arrivées à leur maximum d'intensité et c'est à cause de leur étendue, de leur généralisation ou de leur violence que l'insuffisance rénale s'est manifestée. Il ne saurait y avoir, dans l'espèce, passage de cette forme anatomique à une autre forme où le rein serait différent. Chaque fois donc que l'on rencontre, à l'autopsie, un rein scléreux petit et induré, on peut affirmer que la marche de la maladie a été différente de celle des néphrites dont nous venons de parler, et qu'il ne s'agit pas là de lésions de transition.

Nous arriverons ainsi à admettre que dans la néphrite scarlatineuse, dans la néphrite *a frigore*, dans la néphrite syphilitique précoce, dans tous les faits où la néphrite a été rapide, les *lésions observées sont des lésions terminales*. On ne trouve de lésions en voie d'évolution, que dans les circonstances où la mort est la conséquence non de l'insuffisance rénale, mais d'une complication qui a interrompu le cours de la néphrite. Il est irrationnel de supposer qu'en dehors des observations où la néphrite est brusquement suspendue dans sa marche, il puisse y avoir passage des altérations qu'elle présente à d'autres lésions plus avancées ou d'ordre différent, puisque justement ces lésions ont atteint un degré tel qu'elles ont occasionné la mort.

Malgré tout, ce sujet mérite quelques développements, et peut-être sera-t-il avantageux, pour mieux en comprendre l'intérêt, de rapprocher les lésions du rein de celles que nous observons dans les autres organes. On pourrait choisir avantageusement des points de comparaison dans la pathologie du foie. Des exemples tirés de l'évolution des affections pulmonaires seront plus simples et tout aussi démonstratifs.

Si à l'autopsie d'un malade mort d'une affection aiguë des voies respiratoires, on rencontre soit un bloc de pneumonie fibrineuse, soit des nodules confluents de broncho-pneumonie pseudo-lobaire, ou de nombreux nodules disséminés de broncho-pneumonie à foyers multiples, on n'aura pas l'idée de voir dans ces diverses lésions le premier degré d'une série d'altérations aboutissant aux types les plus caractéristiques de la pneumonie chronique. Depuis longtemps déjà et avant toute notion sur l'infection, des lésions si étendues de pneumonie et de broncho-pneumonie étaient considérées comme incompatibles avec l'existence.

Supposons au contraire que l'une de ces maladies soit suivie de guérison, les signes d'auscultation démontreront chaque jour que les infiltrats pulmonaires sont en voie de se résorber.

En somme, on ne peut comprendre l'*induration du poumon* qu'à la suite d'une succession de pneumonies acineuses ou lobulaires partielles dont l'évolution s'explique par l'action permanente d'agents d'irritation ou par l'action successive de ces mêmes agents répétant leurs attaques.

L'*induration* s'observe donc spécialement dans les pneumonies à *marche très lente* comme les pneumonies professionnelles (anthracose, sidérose, chalicose). L'observation démontre que dans les broncho-pneumonies subaiguës datant de quelques mois, on observe rarement la densité du tissu fibreux au même degré que dans les pneumokonioses; c'est plutôt un état de carnisation où les infiltrations cellulaires et les exsudats interstitiels sont assez abondants.

L'observation et l'expérimentation établissent encore que des *affections parasitaires à marche lente* peuvent aboutir à la pneumonie chonique fibreuse; on observera par exemple cette transformation du poumon dans les formes les plus traînantes de la *tuberculose pulmonaire*, de la *morve chronique*, de l'*actinomycose*. Ces phtisies fibreuses sont interminables. Mais pour aucun motif on ne peut concevoir la transformation d'une pneumonie ou d'une broncho-pneumonie aiguë avec exsudations fibrino-leucocytiques en une pneumonie chronique fibreuse.

En résumé, la *pneumonie* et la *broncho-pneumonie aiguë* représentent, comme la *néphrite aiguë*, des lésions arrêtées dans leur développement et incapables de transformation. Deux issues sont seules possibles : la résorption des exsudats et des foyers congestifs, ou leur permanence bientôt suivie de l'apparition des phénomènes asphyxiques et toxi-infectieux. L'extension et la généralisation des lésions s'opposent à la résolution de la maladie, leur intensité est incompatible avec l'existence.

Aussi voit-on des formes anatomiques très différentes les unes des autres dont l'effet est identique à cet égard : la bronchite capillaire, l'œdème aigu du poumon et la broncho-pneumonie à foyers multiples sont équivalents.

Pour que le poumon se transforme en un bloc, fibreux, dense, à peine reconnaissable, il faut une série d'inflammations répétées sur les alvéoles; ces irritations se succèdent avec ou sans répit détruisant l'épithélium, provoquant la réaction lente du tissu conjonctif, qui, dans certains points, reste avec le tissu élastique et le pigment pulmonaire le seul élément reconnaissable. Cet épaississement de la charpente organique n'est pas le résultat de la transformation des exsudats d'une pneumonie, d'une broncho-pneumonie antérieure ou d'une série de broncho-pneumonies, mais la preuve tangible d'une irritation lente ou répétée du tissu conjonctif par une cause qu'il s'agit de déterminer.

Ici, comme dans les reins, nous verrons le même facteur étiologique, qu'il s'agisse d'un agent toxique ou microbien, donner lieu à des formes anatomiques très différentes, suivant que, par son mode *d'action*, de *virulence et de répartition*, il donnera lieu à des inflammations aiguës, lentes ou chroniques.

De cette comparaison des altérations du poumon et du rein, comparaison que l'on pourrait étendre à la pathologie d'autres organes [1], il est permis de conclure que l'*étiologie* et la *durée* spéciale à chaque maladie expliquent l'aspect des lésions trouvées à l'autopsie. Les lésions dépendent de ces deux facteurs au lieu de les commander; les désordres organiques s'expliquent par l'influence combinée de ces deux éléments et ne peuvent en conséquence être utilisés pour une classification générale.

Ainsi, il n'existe pas de processus unique correspondant à la conception théorique de Rayer et de Frerichs; ce processus n'est pas plus acceptable que

[1] A. Brault. Les artérites et les scléroses. 1 vol. *Encycl. Léauté*, 1897.

la dichotomie de Wilks et Johnson. Et si l'on admet comme réelle la doctrine de la pluralité des néphrites, on peut sans difficulté arriver à une classification naturelle. En fait, il n'y a pas de lésions anatomiques assez constantes pour caractériser une maladie. Rien n'est plus variable et plus changeant que la lésion, puisqu'elle résulte de causes variables elles-mêmes. Il n'y a donc plus lieu de substituer à l'ancienne dichotomie un classement purement anatomique. C'est ailleurs qu'il faut s'adresser pour trancher cette question, puisque la pluralité anatomique est toujours subordonnée à la diversité des causes et à l'intensité de leur action.

Pour montrer à quel point la *notion étiologique* est prépondérante, prenons un nouvel exemple. Voici un malade d'âge moyen, présentant avec une albuminurie notable, une anasarque plus ou moins complète, c'est-à-dire l'ensemble d'une néphrite chronique à la période d'état. Il est pâle, sa peau est sèche, son appétit diminué; il est sujet à des maux de tête passagers, à des troubles particuliers du côté de la sensibilité, consistant en démangeaisons, phénomènes musculaires, tels que crampes dans les muscles. Dans les antécédents de ce malade, on ne relève pas d'autre origine probable à la néphrite qu'une syphilis antérieure. Si l'accident primitif est récent, que le malade n'ait pas encore franchi la période des accidents secondaires, on peut diagnostiquer une *néphrite subaiguë*. Cette affection se comportera à peu près de la même manière que la néphrite *a frigore*, avec cette différence qu'elle est curable comme la néphrite scarlatineuse. Contrairement à cette dernière, l'expectation et l'alimentation lactée ne sont pas toujours suffisantes pour assurer la guérison, le traitement spécifique doit être imposé, bien que son action soit incertaine. En cas d'insuccès, on trouve des reins dont les lésions étendues à tout le labyrinthe expliquent l'issue fatale.

Mais si, chez ce malade, *la syphilis remonte à une période beaucoup plus reculée*, qu'elle ait déjà épuisé son action sur l'organisme, et que des accidents tertiaires se soient déjà produits, on peut éliminer sans erreur possible pour ainsi dire la première hypothèse. Presque toujours à une époque aussi lointaine de l'infection syphilitique, l'albuminurie apparaît insidieusement, sans être accompagnée de symptômes généraux comme dans le premier cas, il s'agit d'une forme plus grave encore d'altération du rein, parce qu'elle indique une déchéance organique profonde, la *dégénérescence amyloïde*. Le rein trouvé à l'autopsie peut, suivant les circonstances, être augmenté de volume, de dimension normale ou légèrement diminué, cela importe peu, le point important c'est l'étendue et la généralisation des lésions amyloïdes.

Pour distinguer l'une de l'autre deux formes de néphrites aussi différentes, dépendant de la même maladie, la syphilis, quels sont les éléments qui nous ont servi? la notion de *cause* et la notion de *durée*. Sans ces deux éléments il eût été impossible par le seul examen clinique et les symptômes révélateurs fournis par les troubles de la fonction rénale de porter un diagnostic précis. Dans la seconde hypothèse, l'affection rénale est une dégénérescence amyloïde d'origine syphilitique. C'est une investigation clinique bien conduite qui nous permet d'établir cette relation entre la cachexie syphilitique et la dégénérescence cireuse, et qui nous autorise à supposer l'existence de cette altération spéciale quand les mêmes éléments de diagnostic se trouvent associés.

II

INCONVÉNIENTS D'UNE CLASSIFICATION ANATOMIQUE

Malgré les inconvénients d'une classification *purement anatomique*, de nouvelles tentatives ont été faites en vue de trouver, dans les *lésions isolées, leur mode de groupement ou leur succession* dans la même néphrite, des types invariables. On peut laisser de côté, dans l'exposé que nous allons en faire, la théorie de Weigert et celle de Wagner, acceptant tous deux le début constant des lésions *par les épithéliums* et la participation secondaire du tissu conjonctif. C'est en quelque sorte la théorie inverse de celle soutenue autrefois par Beer et Traube, qui n'admettaient comme néphrites que celles du tissu conjonctif, les épithéliums touchés secondairement présentant toujours des lésions dégénératives. Mais leur conception du mal de Bright se rapproche dans son ensemble de celle que nous avons défendue, et conclut malgré tout *à la multiplicité* des formes; ce ne sont donc nullement des unicistes comme cela a été dit, et leur théorie n'a rien de commun avec celles de Frerichs et de Rayer.

Nous nous attacherons davantage à la discussion de la doctrine anatomique développée dans l'ouvrage de Lecorché et Talamon (1). Après avoir passé en revue dans un historique très complet les anciennes classifications, ces auteurs font le procès des expressions actuellement usitées. Les néphrites parenchymateuses, la néphrite interstitielle, les néphrites épithéliales, les néphrites conjonctives, le gros rein blanc ou le petit rein contracté, sont, d'après eux, des termes insuffisants pour donner une idée exacte de ce qu'il faut entendre sous le nom de mal de Bright. « L'histologie, disent-ils, est arrêtée par l'analogie des lésions dans les formes les plus diverses; l'anatomie pathologique, par la multiplicité des aspects fournis à l'autopsie; la clinique, par la nécessité de reconnaître que tous les symptômes peuvent s'observer dans toutes les variétés. Ces diverses méthodes d'investigation nous fournissent des faits, elles ne donnent pas les moyens de les interpréter. Et cependant il n'est pas niable que s'il y a des analogies entre ces faits, il y a aussi des différences; que ni la marche générale de la maladie, ni l'évolution des lésions rénales ne sont les mêmes dans tous les cas et qu'en définitive le gros rein blanc n'est pas le petit rein rouge. »

Pour quiconque aura suivi la discussion du chapitre précédent, la réponse à tous ces desiderata est amplement faite; c'est avec intention que nous avons comparé les lésions des néphrites aux inflammations du poumon, beaucoup plus simples à suivre et au sujet desquelles l'accord paraît établi.

Plus loin Lecorché et Talamon s'expriment ainsi : « La question n'est pas de savoir si le gros rein blanc peut devenir un petit rein blanc, ou un petit rein rouge, ou si le petit rein rouge ou blanc a été, à un moment donné, un gros rein blanc. Ni l'une ni l'autre de ces hypothèses ne sont même vraisemblables. »

(1) Lecorché et Talamon. *Traité de l'albuminurie*, 1888.

Puis, prenant comme terme de comparaison la pneumonie caséeuse et la phtisie fibroïde, ils montrent qu'il n'y a pas de transformation possible de l'une dans l'autre, pas plus que du gros rein blanc en petit rein contracté. *Le gros rein blanc* est donc pour eux « *le dernier terme d'un processus mortel*; son existence même exclut toute idée de transformation ultérieure, parce qu'elle est incompatible avec la vie; c'est un aboutissant final comme le petit rein blanc ou rouge. Ces deux reins ne se transforment pas l'un dans l'autre : *ils sont l'un et l'autre l'étape dernière, l'expression définitive d'une inflammation rénale qui a évolué dans deux sens différents.* Ce qu'ils ont été antérieurement et pourquoi l'inflammation primitive a abouti ici à un gros rein blanc, là à un petit rein blanc ou à un petit rein rouge, voilà la vraie question. »

Ce développement contraste par sa netteté avec l'hésitation du début et ne justifie pas le reproche fait au microscope de montrer partout *l'analogie des lésions dans les formes les plus diverses.*

Après cette affirmation, pourquoi voit-on reparaître le doute sous cette forme? « En présence d'un gros rein mou et tacheté, il est permis de supposer que si le malade avait encore vécu quelque temps, le processus eût abouti au gros rein blanc. Mais, au fond, nous n'en savons rien et nous ne pouvons assurer qu'il n'eût pas abouti aussi bien au petit rein rouge. D'autre part, en présence d'un rein rouge diminué de volume, parsemé de dépressions et de granulations, est-on en droit d'affirmer sa transformation ultérieure, certaine en petit rein rouge? Pas davantage, le microscope est impuissant à étayer une certitude. Car, même à cette période, les modifications qui donnent l'aspect blanc jaunâtre au parenchyme pourraient encore se produire et l'autopsie montrer finalement le petit rein granuleux. »

Ici reparaît cette tendance à rechercher dans les *termes extrêmes* des altérations rénales des types anatomiques exclusifs ayant une existence propre auxquels il faudrait rapporter toutes les lésions qui s'en éloignent plus ou moins. Quel intérêt avons-nous à savoir si un rein tacheté peut aboutir à une forme anatomique différente et changer d'aspect? Si le microscope ne permet pas toujours d'affirmer qu'une pareille lésion représente la dernière étape d'une inflammation ultime, cependant c'est par la constatation des lésions histologiques que l'on pourra dire si la destruction de l'appareil glomérulaire et des tubes contournés est assez avancée pour expliquer les troubles urémiques. Si, d'autre part, le malade a été emporté par quelque affection intercurrente, il est à supposer qu'un rein rouge diminué de volume aurait pu subir une atrophie plus grande encore, à condition toutefois que la cause qui prépare cette atrophie soit toujours présente (intoxication saturnine et goutte).

Que l'on reprenne la comparaison des lésions pulmonaires dans la phtisie, puisqu'elles ont été choisies de préférence comme base de discussion. Supposons qu'un tuberculeux succombe avec une infiltration caséeuse limitée du poumon et des points de bronchopneumonie disséminés un peu au hasard, sa mort peut avoir été la conséquence d'une poussée terminale de granulie, d'une simple bronchite aiguë, d'une maladie intercurrente; il est probable que si ces dernières éventualités ne s'étaient pas présentées on aurait vu se développer dans les points primitivement caséifiés des excavations et dans les blocs de bronchopneumonie des transformations fibreuses avec cicatrisation partielle des tubercules, peut être des dilatations bronchiques et tant d'autres lésions

accessoires capables de modifier l'aspect, la coloration, la consistance du parenchyme.

Pour le rein la question est du même ordre, elle n'est pas plus importante. Les altérations qu'il présente varient avec la *durée* de la maladie, avec la *violence*, le *retour* et la *nature* des attaques dont la glande a été l'objet.

Ne trouvant pas dans l'examen anatomique des organes la solution tant désirée, Lecorché et Talamon cherchent dans *la pathologie expérimentale* des indications plus précises.

Comparant les résultats fournis par l'expérimentation à l'anatomie pathologique des reins dans les dyscrasies, ils trouvent des analogies dans *leur localisation première au niveau du glomérule*, de telle sorte que peu à peu on voit s'édifier une *nouvelle classification anatomique.* Il est assez curieux de constater cette évolution : « L'expérimentation nous a montré que, quelle que soit la cause de l'albuminurie, la *lésion première et fondamentale est toujours une altération du glomérule*; rapidement d'ailleurs et parfois simultanément, les autres éléments du rein ne tardent pas à s'altérer : vaisseaux, tissu conjonctif et cellules tubulaires. La prédominance des lésions épithéliales paraît cependant la règle dans les expériences faites sur les animaux; certains agents comme le phosphore et l'arsenic ont même une influence spéciale et presque exclusive à cet égard; mais au bout de peu de temps on constate toujours des traces d'infiltration cellulaire dans le tissu intertubulaire.

« Suivant la nature de la cause, suivant surtout son mode d'application et l'intensité de son action, on peut distinguer deux variétés évolutives des lésions : tantôt la *glomérulo-néphrite* est rapide, aiguë, plus ou moins généralisée; tantôt elle est lente, chronique, plus ou moins limitée; le type de la première variété est la glomérulo-néphrite produite par l'empoisonnement cantharidien à hautes doses; le type de la seconde, la néphrite consécutive à l'intoxication plombique à doses fractionnées.... On peut donc réduire à trois les modes possibles de début de l'affection : une *glomérulo-néphrite aiguë généralisée, une glomérulo-néphrite aiguë disséminée, une glomérulo-néphrite chronique partielle.* »

Quant aux gros reins blancs, on ne peut les produire expérimentalement, et d'ailleurs la *dégénérescence graisseuse* et l'*infiltration amyloïde* sont des lésions surajoutées en rapport avec l'état général du sujet, et non la cause de la néphrite elle-même.

La simplification que nous proposent Lecorché et Talamon repose sur cet axiome : toute néphrite est une *glomérulo-néphrite;* de sorte que, à côté de la *néphrite parenchymateuse* de Virchow, de la *néphrite interstitielle* de Traube, de la *glomérulo-néphrite* de Klebs réservée par l'auteur à certains faits, vient se placer *une glomérulo-néphrite qui représente dans toute albuminurie la lésion première et fondamentale.* Quant à la néphrite amyloïde et la dégénérescence graisseuse, elles sont subordonnées à la néphrite antérieure. On ne saurait donner plus d'importance aux lésions des glomérules qui sont loin d'ailleurs de présenter cette fréquence et cette répartition.

L'empoisonnement par le *phosphore* et l'*arsenic* échappent, malgré ce qu'en disent Lecorché et Talamon, au domaine de la glomérulo-néphrite. Les lésions des glomérules dans ces intoxications sont lentes à se développer, elles sont

toujours infimes et ne s'observent que tardivement chez les animaux qui survivent (Cornil et Brault, Senator).

Que deviennent dans la classification proposée les *altérations dégénératives* et les *nécroses cellulaires* observées dans les maladies infectieuses comme la diphtérie, la variole et la fièvre typhoïde? Où placer les descriptions de Kelsch, Bartels, Straus à propos du choléra, et celles non moins significatives que tous les auteurs donnent de l'ictère grave?

Après leur exposé anatomique, Lecorché et Talamon émettent en manière de conclusion la proposition suivante : « L'expérimentation nous apprend que toute néphrite à l'origine est à la fois interstitielle et épithéliale, et l'anatomie pathologique montre qu'à toutes les phases et dans toutes les variétés les lésions portent à la fois sur les deux éléments. Le *processus histologique initial et fondamental est donc un*, la lésion débute par le glomérule et l'épithélium canaliculaire ; la prolifération conjonctive est un phénomène secondaire, le tissu conjonctif tendant à remplacer les éléments sécréteurs détruits. »

C'était pour arriver à la discussion de cette doctrine que nous avons donné les citations précédentes ; nous considérons en effet qu'il est important de faire le jour sur cette question beaucoup plus compliquée en théorie qu'en pratique.

On sait ce qu'il faut penser de l'*unité du processus* observé au début de toute néphrite. L'observation de chaque jour démontre l'opinion opposée, non seulement dans les maladies à tendance dégénérative, mais dans les néphrites elles-mêmes. Si le tissu conjonctif participe aux lésions, ce n'est pas comme tissu destiné à combler les vides, il s'altère parce qu'il a été directement irrité. D'ailleurs, au point de vue clinique, les lésions du tissu conjonctif ont si peu d'importance qu'on pourrait presque n'en pas tenir compte, puisque pour Lecorché et Talamon ce sont toujours des lésions secondaires. Les altérations de ce tissu jouent un rôle tellement effacé que la glomérulo-néphrite correspond en somme au terme *néphrite*.

D'ailleurs, que l'on dise glomérulo-néphrite ou néphrite, il est certain que le point de départ, ainsi que nous l'avons maintes fois répété, n'est pas *un*. Les substances qui traversent le rein, poisons, toxines et microbes, n'ont pas la même action sur les glomérules et les épithéliums ; ce qui différencie les lésions au départ et à l'arrivée, c'est justement l'action différente des éléments multiples qui agissent sur le rein, suivant qu'elle est violente ou atténuée.

Pour donner un exemple, on peut, avec la *même substance toxique*, produire la congestion, les hémorragies, l'inflammation aiguë, les lésions chroniques suivant les doses auxquelles on l'administre ; dans tous ces cas les aspects du rein seront différents et le processus pathologique sera non pas *un*, mais variable.

Ce *processus initial fondamental* conduirait, suivant Lecorché et Talamon, par des modes multiples, à une résultante qui serait le mal de Bright. Le mal de Bright est caractérisé par la triade symptomatique, *albuminurie*, *urémie*, *œdème*, correspondant à la triade anatomique, *glomérulite*, *lésions des cellules*, *asthénie cardio-vasculaire*. Le mal de Bright, disent-ils, est « un tout parfaitement défini, aussi bien défini que l'asystolie dans les maladies du cœur. Comme l'asystolie cardiaque, le syndrome brightique peut être précoce, passager, curable ; comme elle, il peut se répéter à plusieurs reprises, et à inter-

valles plus ou moins éloignés, avant d'aboutir à la phase ultime et à la crise mortelle ; comme elle enfin, il peut être d'emblée continu, incurable, fatal, malgré tous les efforts de la thérapeutique ».

On remarquera en passant cette conception nouvelle du mal de Bright dont l'urémie fait partie intégrante. Il s'en faut d'ailleurs qu'elle soit exclusivement liée aux altérations des cellules, puisque toute cause capable de supprimer la fonction du rein peut en provoquer l'apparition (obstruction des uretères, ligature des vaisseaux, etc.).

Nous savons, d'autre part, que l'asystolie n'est pas un tout défini, c'est un état particulier de la circulation qui indique la rupture d'équilibre dans les circulations veineuses et artérielles, et en considérant les lésions du cœur qui peuvent la produire, on voit qu'il n'y a pas de comparaison possible avec le processus *initial fondamental et unique des néphrites*, puisqu'on peut arriver à l'asystolie par les lésions d'orifice, par la déchéance du muscle cardiaque, par les altérations de ses enveloppes (symphyse cardiaque).

Le mal de Bright ainsi envisagé et rapproché de *l'asystolie* n'est plus qu'une manière d'être, une sorte de rupture d'équilibre dans le fonctionnement du rein à un moment donné de l'évolution des lésions rénales, ce qu'il est en effet.

En réalité, on peut obtenir expérimentalement et observer en clinique la destruction anatomique et la suppression fonctionnelle du rein par des *procédés très nombreux*, qui n'ont à l'origine aucune unité d'action, frappant tantôt en bloc et isolément les épithéliums, tantôt du même coup les épithéliums, les glomérules et le tissu conjonctif. L'attaque peut être moins énergique, porter inégalement sur les épithéliums et sur les vaisseaux ; au lieu de pénétrer par les artères, elle peut s'avancer par les voies d'excrétion sous forme de néphrite ascendante ou d'hydronéphrose.

Ce qu'il importe de préciser, c'est comment agissent ces causes, suivant quelle fréquence, avec quelle rapidité. La fin de cette discussion pourrait être résumée ainsi : *les lésions de départ et de terminaison des néphrites sont très variables ; les causes qui donnent naissance à ces altérations de physionomie si différente sont multiples, il n'y a qu'un elément qui conserve une apparente unité, c'est le groupement symptomatique correspondant aux dernières phases de la destruction du rein* (*urémie confirmée*) *et cela se conçoit puisque ce syndrome est en rapport avec la perte de la fonction et que la fonction ne change pas.*

Les considérations précédentes nous mènent à des conclusions fermes et pratiques. Sans doute, il ne peut plus être question d'*unité* ni de *dualité* du mal de Bright, mais il n'y aurait aucun avantage à prendre comme base de description les nombreuses formes anatomiques que l'observation nous a fait connaître. En effet, si les reins lésés varient par leur volume, leur consistance, leur forme, leur coloration, leurs granulations, leurs marbrures, tous ces éléments dépendent de processus *rapides* ou *lents*, *violents* ou *atténués*.

Les maladies infectieuses et les intoxications aiguës irritent, enflamment, détruisent en masse ; les maladies chroniques, les dyscrasies, les intoxications prolongées, morcellent la glande par une série d'inflammations régionales, ou de dégénérescences partielles. En somme, les lésions rénales sont tantôt superficielles et passagères, tantôt généralisées et profondes, tantôt lentes à se

produire, subissant des moments d'arrêt, mais aussi sujettes à retour avec la cause qui les engendre, progressives et fatales. Dans ce dernier cas, elles aboutissent aux atrophies les plus marquées.

En tenant compte des deux facteurs les plus importants dans l'évolution de toute néphrite : 1° l'intensité du processus destructeur, intimement lié à la cause qui le produit ; 2° la durée de ce processus, on peut décrire successivement : des *néphrites aiguës*, des *néphrites subaiguës*, des *néphrites chroniques*, des *dégénérescences* et *nécroses rapides*, des *dégénérescences lentes*. Chacun de ces groupes comprend, non une *forme définie*, mais des *modalités* diverses dont l'*étiologie* explique la raison d'être, et que certaines analogies permettent de rapprocher dans une description d'ensemble.

Pour rester en conformité avec la clinique, il faudrait rattacher l'étude de chaque néphrite à la maladie qui lui a donné naissance. Cette proposition est, d'ailleurs, rigoureusement applicable à la pathologie de tous les organes.

Ainsi, la classification la *plus naturelle* devrait être basée sur l'*étiologie*. En l'adoptant, on serait assuré de rapporter à chaque maladie ce qui lui revient dans la production des altérations rénales. Sans doute une pareille classification exposerait à des répétitions, mais elle serait beaucoup plus exacte.

En tout cas il vaudrait mieux l'accepter sans réserve que de revenir constamment aux expressions si mal définies de maladie de Bright, ou de néphrite parenchymateuse et de néphrite interstitielle.

Croit-on en particulier que l'histoire de la *néphrite goutteuse* y perdrait et ne serait-il pas à désirer que l'on pût donner une description complète de certaines néphrites à physionomie aussi tranchée que la *néphrite gravidique* ?

Dans la pratique, une classification clinique suffit pour donner une idée générale de l'évolution des néphrites, les notions complémentaires sur chaque variété pouvant être présentées à propos de la goutte, du saturnisme, de la grossesse, etc.

III

CHOIX D'UNE CLASSIFICATION CLINIQUE

Le choix d'une classification clinique étant arrêté, on verra qu'il est impossible de l'envisager autrement que *dans le temps* (1) et de décrire successivement :

1° Des néphrites passagères ou transitoires ;
2° Des néphrites aiguës ;
3° Des néphrites prolongées ou subaiguës ;
4° Des néphrites chroniques.

La dernière classe comprend seule des néphrites réellement *latentes*, c'est-à-dire correspondant à des lésions rénales profondes avec les apparences de la santé.

Les formes aiguës, prolongées, chroniques, peuvent subir des *rémissions*, des

(1) A. BRAULT. *Classification clinique des néphrites*. Rapport au Congrès de Moscou, août 1897.

arrêts, ou présenter des *aggravations*, des *rechutes*; les formes aiguës et prolongées évoluent souvent d'un seul trait; les formes chroniques évoluent en *plusieurs temps*, par poussées successives, elles sont donc en général *rémittentes* et *discontinues*.

Il serait impossible à notre avis de distinguer les néphrites entre elles par un de leurs symptômes les plus saillants et de décrire séparément, ainsi que l'ont fait Weigert et Wagner, des néphrites *avec* ou *sans œdème*, des néphrites subaiguës et chroniques *hémorragiques*. Car les œdèmes et les hémorragies sont des phénomènes inconstants, que l'on observe plus fréquemment dans les formes rapides des néphrites, mais que l'on constate aussi dans les atrophies rénales les plus prononcées.

On éprouverait la même difficulté, dans le groupe des néphrites chroniques, à baser une classification sur la présence ou sur l'absence de la *dyspnée*, des *palpitations* ou de tout autre signe, puisque, l'origine de la néphrite étant la même (le *saturnisme* par exemple), ces différents symptômes peuvent être présents ou faire défaut.

Au contraire, on peut, s'appuyant sur la variabilité des symptômes précédemment indiqués, distinguer dans chacun des groupes un certain nombre de variétés.

Un autre point qu'il faut mettre en évidence pour justifier cette classification, c'est que l'*évolution* des néphrites est dans un rapport étroit avec la *puissance destructive des agents d'irritation. Les divisions cliniques se trouvent par suite reliées aux notions pathogéniques*. Il est ainsi facile de se rendre compte qu'en regard du terme :

1° *Néphrites passagères*, on peut mettre les expressions de néphrites des infections générales, néphrites des fièvres, néphrites des intoxications atténuées ;

2° En regard des *néphrites subaiguës*, les expressions de néphrites par infections ou intoxications prolongées ;

3° En regard des *néphrites chroniques*, celles de néphrites par intoxications lentes : toutes dénominations rappelant le mécanisme qui préside habituellement à l'évolution de ces différents groupes.

Les néphrites aiguës reconnaissent à peu près les mêmes causes que les néphrites passagères, mais par leur allure clinique elles se rapprochent beaucoup des néphrites subaiguës et prolongées.

Dès l'instant où l'*étiologie* d'une néphrite est déterminée ainsi que sa symptomatologie générale, on en déduit assez facilement les divers aspects que présentent les reins en cas de mort.

Sur ce point, il ne peut y avoir aujourd'hui divergences d'interprétation. Dans les néphrites *aiguës* ou *subaiguës*, la *couleur* des reins peut varier depuis les teintes rouges hémorragiques jusqu'aux teintes *pâles*, blanc grisâtre, en passant par des nuances variables où, sur un fond plus ou moins rouge, rose ou gris, se détachent des points hémorragiques ou de petites étoiles vasculaires. L'atlas de Rayer représente déjà la plupart de ces aspects.

Mais, point capital, les reins sont toujours volumineux, les lésions des tubes profondes, les altérations glomérulaires accusées.

L'*intensité* des lésions est en effet la condition nécessaire de la courte durée

des néphrites. Les phénomènes de prolifération dans l'appareil glomérulaire, d'exsudation dans les tubes, sont assez accentués pour entraîner une augmentation de volume de l'organe.

D'ailleurs, pour qu'il existe un rapport constant entre la *cause productrice* d'une néphrite, la *forme clinique* qu'elle présente et les lésions qui la caractérisent, il faut de toute nécessité que la maladie évolue d'une seule traite. Telle est, dans le groupe des néphrites aiguës, la *néphrite scarlatineuse aiguë* si nettement dégagée aujourd'hui. La durée moyenne de la néphrite lorsqu'elle se termine par la mort, est de quelques mois, les reins sont constamment volumineux, les lésions histologiques sont celles d'une *néphrite généralisée* avec participation notable des glomérules (glomérulo-néphrite) et destruction plus ou moins étendue des épithéliums.

Il existe dans la littérature un grand nombre d'observations de néphrites subaiguës ou prolongées de causes diverses répondant au type anatomique et clinique dont nous venons de donner la relation sommaire.

Dans le groupe des *néphrites chroniques*, il existe des circonstances nombreuses où le rapport entre la *cause déterminante*, la *forme clinique* observée et les *lésions* que l'on trouve à l'autopsie, est assez nettement arrêté pour que le type soit invariable.

L'histoire de la *néphrite saturnine* peut en témoigner. On se trouve en présence d'une *intoxication* lente, qui procède par attaques successives. Le plomb introduit dans l'économie pendant un temps fort long et à doses fractionnées, détermine en s'éliminant par le rein, tantôt dans un district, tantôt dans un autre, une série d'actes irritatifs dont le résultat final est la destruction d'un grand nombre de tubes urinifères, la prolifération du tissu conjonctif, l'induration fibreuse des glomérules.

Cette évolution morbide représente, ainsi que nous l'avons dit ailleurs[1], *non une inflammation progressive* du rein, mais une *sorte de destruction par morcellement*. C'est en résumé par la répétition d'inflammations locales disséminées en des points souvent très distants l'un de l'autre que la désorganisation du rein est assurée. La néphrite se comporte comme si le processus était progressif; en réalité, il est *discontinu*, le résultat final est le même, mais l'explication différente.

Il en résulte que plus l'intoxication aura été prolongée, plus l'atrophie de la glande sera appréciable.

On peut être servi par le hasard et rencontrer chez un saturnin ayant succombé à une maladie accidentelle des reins granuleux dont l'atrophie n'est pas encore très accusée.

Les résultats obtenus par Todd et Garrod *dans la goutte* ainsi que par tous les auteurs qui ont écrit sur le sujet sont absolument conformes à ceux que nous venons de relever à propos du saturnisme.

C'est dans les cas de goutte ancienne, chez des malades ayant subi de nombreuses attaques que l'on rencontre les atrophies rénales les plus prononcées. On trouve, comme dans le saturnisme, des reins dont l'atrophie est représentée par les chiffres de 90, 80, 70 grammes et au-dessous.

(1) A. Brault. Des causes de suppression lente de la fonction du rein. *Traité de thérapeutique appl. de A. Robin*, fasc. II, page 19.

Si l'on s'éloigne de ces deux catégories de faits, dont la pathogénie nous apparaît fort simple actuellement puisque l'affection rénale évolue sans trêve, soit sous la forme aiguë et prolongée (néphrite scarlatineuse), soit sous la forme chronique (néphrite saturnine, néphrite goutteuse), on peut avoir quelque difficulté à interpréter la *marche* de la maladie et à lui assigner un rang dans la classification.

Ce point demande à être éclairci. Mais déjà, comme observation préliminaire, faisons remarquer que, dans les deux catégories de faits dont il a été question plus haut, les variétés cliniques comme les variétés anatomiques des formes graves sont nombreuses et ne correspondent pas au schème restreint de l'ancienne néphrite parenchymateuse.

Voici qui l'établit mieux encore. Que l'on soit par exemple en présence d'une néphrite ayant compromis l'existence pendant quelque temps mais venant à s'interrompre, estimera-t-on qu'à partir du moment où le danger a été écarté, l'albumine ayant d'ailleurs disparu, l'organe récupère complètement ses fonctions et ne contient que des lésions insignifiantes?

C'est une opinion bien improbable *a priori*, mais, comme elle vise un des points les moins étudiés de l'histoire des néphrites, il est utile de la discuter avec des observations nouvelles.

Or, nous connaissons des observations anciennes (Rayer, Christison, etc.) tout à fait probantes de malades qui ayant eu, quelques années auparavant, du fait d'une scarlatine, une violente atteinte sur le rein, ont survécu pendant plusieurs années en excellent état de santé apparente et chez lesquels les reins ont été trouvés à différents degrés d'atrophie. L'atrophie a pu être poussée assez loin pour que l'on ait rencontré des reins du poids de 90, 80 grammes.

Nous avons recueilli de semblables faits chez des malades ayant succombé à un âge peu avancé (26 ans, 24 ans, 45 ans), chez lesquels l'existence d'une scarlatine grave antérieure ne faisait aucun doute puisqu'elle s'était compliquée d'anasarque durant plusieurs mois et qu'elle avait provoqué des crises éclamptiques.

Mais, comment dénommer de pareilles néphrites, alors que, les troubles fonctionnels ayant disparu, l'affection s'est présentée sous la forme d'une atrophie rénale bien des années après la première attaque?

Ces néphrites pourraient être appelées *néphrites latentes*, mais elles ne sont à vrai dire *silencieuses* que pendant le temps où la compensation est assurée. Le même silence peut d'ailleurs s'observer également dans les néphrites chroniques d'emblée, ainsi que le montre une observation de *néphrite saturnine* citée par Ollivier concernant un homme de trente-six ans qui mourut subitement avec une atrophie rénale de 80 grammes pour le rein droit, de 85 grammes pour le rein gauche, sans avoir été averti par le moindre trouble antérieur.

Mais il arrive beaucoup plus souvent encore que, chez les malades présentant des lésions rénales fortes, vestiges de néphrites éloignées, des troubles se manifestent de temps à autre. Si les périodes d'insuffisance rénale passagère ont été mal interprétées, ou que les malades en aient perdu le souvenir, la néphrite sera considérée comme latente jusqu'à ses dernières phases.

Il n'en est pas moins vrai, qu'avec des lésions irrémédiables et permanentes, la santé peut se maintenir sans trouble apparent ou du moins sans trouble ressenti par le malade.

N'est-ce pas la démonstration de la possibilité d'une survie assez longue avec

des reins dont les fonctions sont assurément dans un état d'équilibre instable et dont l'atrophie est déjà fort accentuée.

C'est, d'après nous, par des phénomènes de compensation du même ordre que l'on peut expliquer l'ignorance dans laquelle vivent certains malades atteints de lésions cardiaques dont l'origine remonte aux premières années de la vie, sans que ces lésions auxquelles le cœur est accoutumé aient provoqué de désordre sérieux.

L'explication de l'atrophie du rein, lorsque la cause destructive est une intoxication chronique longtemps poursuivie (saturnisme, goutte), est facile à donner ainsi que nous l'avons dit plus haut. Mais, si l'organe n'a été soumis *qu'à une seule irruption toxique*, quelque prolongée que soit cette attaque, une atrophie consécutive ou, comme le disait autrefois Johnson, une atrophie secondaire se conçoit-elle ?

Si l'on compare le volume énorme des reins de néphrite scarlatineuse qui évolue en deux ou trois mois, à celui des néphrites anciennes d'origine nettement scarlatineuse également où l'atrophie est considérable, il est impossible de donner immédiatement la raison d'aspects si divers.

Mais il faut bien admettre d'autre part que, dans toutes les observations où la néphrite scarlatineuse a été grave et la fonction du rein fortement ébranlée, les lésions ne se sont pas présentées dès le début sous l'aspect où on les trouve lorsque la mort survient quelques années après.

Il y a eu nécessairement résorption des exsudats interstitiels et intratubulaires si abondants au moment des périodes aiguës. Il s'est produit en outre un tassement des lésions glomérulaires développées à la même époque, ainsi qu'une disparition de systèmes tubulaires trop fortement lésés.

Par suite, il est probable que, plusieurs mois après une très violente attaque de néphrite scarlatineuse, le rein se trouve diminué de volume et que le travail de réparation et de cicatrisation aboutit à l'atrophie.

La destruction du rein peut d'ailleurs être très prononcée sans que le volume de l'organe soit très amoindri par suite de l'épaississement secondaire du tissu conjonctif. Ce point est d'importance relative, car le développement plus ou moins considérable du tissu conjonctif est un phénomène qui n'explique ni l'atrophie ni la destruction de la glande.

En suivant ainsi pas à pas la physiologie pathologique générale des néphrites, il est relativement facile de prévoir et d'expliquer la nature des lésions à condition que l'on ait déterminé la cause première des accidents.

On voit aussi qu'une classification *pathogénique* se confondrait avec la classification clinique à laquelle nous nous arrêtons, puisque tout se résume à connaître les causes de *suppression brusque* et de *suppression lente de la fonction du rein* et de préciser les altérations anatomiques qui s'y rapportent.

CHAPITRE XII

NÉPHRITES PASSAGÈRES
NÉPHRITES DES MALADIES INFECTIEUSES
ET DES INTOXICATIONS ATTÉNUÉES

On peut décrire sous le terme général de *néphrites passagères* la plupart des modifications que subit le rein dans la première période des *pyrexies*, des *maladies infectieuses* et des *intoxications atténuées*.

Les *intoxications* observées chez l'homme et celles que l'on obtient expérimentalement chez les animaux peuvent les produire, mais les néphrites passagères sont, pour le médecin, plus utiles à suivre et à étudier tout d'abord dans la classe des maladies infectieuses.

On sait avec quelle fréquence les altérations du rein sont observées dans la *fièvre typhoïde*, la *pneumonie*, la *grippe*, la *diphtérie*. Dans ces maladies choisies entre toutes, l'albuminurie est la règle, plus exactement l'absence d'albuminurie est l'exception. Suivant la remarque de Gubler, dès les premiers jours d'une fièvre typhoïde, au plus tard pendant le second septénaire, l'albumine apparaît d'une façon presque constante.

L'apparition d'urines albumineuses dans les maladies infectieuses ne comporte pas d'ailleurs de pronostic fâcheux. Ce signe peut disparaître comme il est apparu, rapidement, sans laisser de traces, sans que le rein indique dans l'avenir qu'il a été le siège d'une lésion.

Au point de vue *clinique*, cette notion d'une altération du rein dans les fièvres est déjà bien ancienne, puisque Rayer décrivait la *néphrite* dans la *variole*, la *rougeole*, la *fièvre typhoïde* et même, d'après des renseignements qui lui ont été transmis, dans la *fièvre jaune*. Il donnait une relation fort étendue de la néphrite *scarlatineuse*, et indiquait les rapports qu'il peut y avoir entre la néphrite albumineuse et la pneumonie : « L'étude des lésions rénales et des modifications de l'urine dans les fièvres éruptives a été négligée jusqu'à ces derniers temps, aussi n'est-il pas étonnant qu'il existe si peu de documents sur l'état du rein chez les individus qui ont succombé aux fièvres éruptives ou aux maladies qu'elles entraînent quelquefois à leur suite. » On sait que malgré cette judicieuse remarque l'étude des néphrites aiguës fit peu de progrès jusqu'en ces dernières années.

On ne jugeait de l'existence d'une néphrite que par le passage de l'albumine dans l'urine et, pendant une très longue période, cette albumine fut considérée comme en rapport, non avec une lésion du rein que Rayer supposait, mais comme une modification de l'albumine normale, douée de propriétés physico-chimiques particulières permettant son passage à travers le filtre non altéré.

De là les théories de la *superalbuminose* résultant d'un excès d'albumine incomplètement comburée dans le sang et des *albuminuries dyscrasiques* de

Jaccoud ([1]) et de Semmola. Aujourd'hui, la question est nettement posée. Pour les uns, il y a *toujours lésion rénale* et l'albumine ne peut passer dans les urines que si cette condition anatomique est réalisée ; pour d'autres, il y a lieu de distinguer l'albuminurie des premiers jours, *albuminurie fébrile*, de l'albuminurie de la fin du deuxième septénaire et du commencement du troisième en rapport avec une lésion du rein.

L'*albuminurie fébrile* (Gerhardt) apparaît dans les maladies infectieuses à l'acmé de la fièvre et disparaît lorsque celle-ci est tombée. Au lieu d'albumine coagulable ou à côté d'elle on trouve souvent de la *propeptone* (*albumose*) (Senator). On doit tenir compte, dans la pathogénie de cette albuminurie précoce, de l'augmentation de l'urée et de l'acide urique en même temps que de l'influence sur le sang, de l'élévation de température (Senator), des modifications de la pression sanguine intra-rénale, dépendant elle-même d'une activité exagérée ou amoindrie du muscle cardiaque.

Pour Lecorché et Talamon, il n'y a même pas à tenir compte de l'influence de l'hyperthermie dans la production de cette albuminurie précoce, les effets de l'augmentation de température sont toujours tardifs. D'après eux, l'albuminurie des maladies aiguës est une albuminurie par stase, avec diminution de la vitesse et de la pression sanguine ; elle reconnaît le même mécanisme que l'albuminurie cardiaque et correspond à une glomérulite desquamative.

Enfin, suivant Bouchard, quelle que soit la période à laquelle apparaisse l'albumine, tantôt elle *est rétractile* et il y a, en même temps que lésion rénale, passage des microbes dans l'urine (la néphrite est la conséquence de ce passage) ; tantôt l'albumine *n'est pas rétractile*, elle est alors intimement liée à une dyscrasie passagère, le rein est indemne. Il a déjà été question de la valeur qu'il convient d'accorder au caractère de rétractilité et de non-rétractilité de l'albumine (voir chap. I). Jusqu'à plus ample démonstration, il n'est pas établi qu'il y ait entre les deux variétés une différence de composition dont on puisse tirer parti pour un diagnostic différentiel.

Il y aurait toutefois une réserve à faire, des recherches déjà nombreuses ayant fait entrevoir qu'au moment de la période fébrile et du début des néphrites infectieuses, la proportion de globuline serait augmentée dans l'urine et que la sérine pourrait faire défaut.

En pareille circonstance il n'y a pas albuminurie proprement dite, mais fausse albuminurie (Jaccoud) ([2]). La globuline provient-elle du sang ou des déchets cellulaires du rein, existe-t-elle en excès dans le sang au moment où elle apparaît dans l'urine ? Aucune de ces questions n'est résolue ; mais à côté de ces substances albumineuses, on en trouve d'autres, comme les albumoses, que la chaleur ne coagule pas, et dont l'origine n'est pas toujours facile à déterminer.

L'albuminurie du début se continue presque toujours sans interruption avec celle de la période où l'albumine se coagule franchement par la chaleur, alors que la participation du rein n'est plus douteuse.

Après avoir cité l'opinion favorable à la présence de la globuline en excès nous devons rappeler que tous les travaux publiés sur le sujet ont été faits à une époque où l'on ne prenait pas la précaution de précipiter la globuline en

([1]) Jaccoud. *Des conditions pathogéniques de l'albuminurie.* Th. Paris, 1860.
([2]) Jaccoud. Sur la pluralité des albumines urinaires. *Clin. de la Pitié*, 1885.

milieu neutre, condition indispensable, nous le savons, la sérine étant également précipitée par le sulfate de magnésie en milieu acide.

Anatomie pathologique. — Dans l'une des maladies énumérées au début de ce chapitre, lorsque la mort survient vers le deuxième ou le troisième septénaire, au moment où l'albuminurie existe encore, on observe des lésions évidentes. L'*augmentation de volume* de l'organe est fréquente. Les reins sont volumineux, lisses, pesants, généralement plus pâles dans la diphtérie, plus rouges dans la pneumonie, de coloration intermédiaire dans la fièvre typhoïde et la grippe. On les trouve aussi gros, turgides, augmentés d'un tiers ou de moitié dans les varioles graves. Il n'y a dans ces caractères anatomiques rien d'absolu, puisque dans une même maladie, la *diphtérie*, Furbringer a trouvé les reins pâles alors que nous les avons trouvés congestionnés; mais il y a des lésions diverses qui sont en rapport avec la quantité du poison introduit et sa virulence. C'est ce que nous indique d'une manière plus précise l'examen histologique des reins altérés.

En nous plaçant à ce point de vue, nous avons essayé (¹) de donner une idée générale de l'anatomie pathologique des néphrites survenues dans la première période des maladies infectieuses, et pour bien montrer que le processus n'était pas *unique*, mais que les conditions déterminantes des lésions rénales étaient variables, nous avons proposé des divisions basées uniquement sur des *caractères de prédominance*. Il n'y a pas, dans chacun de ces groupes, ainsi qu'on l'a répété bien souvent, le premier degré ou le premier échelon d'une série d'altérations pouvant aller de la congestion à la néphrite glomérulaire, il y a dans chaque variété l'indication d'une réaction spéciale adéquate à la qualité de l'irritation.

Il ne peut être question dans cet exposé de donner une classification définitive des principales variétés de néphrites. Les divisions que nous avions choisies correspondaient, à l'époque où elles ont été proposées, à l'ensemble des faits; elles accusaient la marche en avant dans l'étude des néphrites infectieuses en montrant que le mécanisme de leur production était plus compliqué, nous devrions dire plus varié qu'on ne l'avait admis jusqu'alors.

La *néphrite congestive* s'observe surtout dans la pneumonie et dans l'albuminurie précoce de la scarlatine, mais on peut la rencontrer aussi dans la *variole*, la diphtérie, la fièvre typhoïde.

Les différences de coloration dépendent du *degré de congestion*, de *l'abondance des produits d'exsudation* dans les tubes, de l'*altération* plus ou moins profonde des cellules épithéliales des *tubuli contorti*. Les capillaires de la substance corticale sont dilatés, mais d'une façon très irrégulière. Quelques glomérules présentent, en totalité ou en partie, leurs anses distendues par le sang.

Cette congestion aboutit dans certains systèmes à la rupture, et le sang reste épanché entre le glomérule et la capsule de Bowmann (²). Le tube qui en part est occupé par des amas de globules rouges.

Les cellules des tubes contournés présentent la *tuméfaction trouble*, l'*état granuleux* et opaque de leur base, l'*aspect hyalin* de leur partie libre. Le corps

(¹) CORNIL et BRAULT. *Études sur la pathologie du rein*. p. 161 et suiv.
(²) On trouvera, dans la thèse de CAUSSADE : *De la néphrite pneumonique* (1890), une description très détaillée des lésions hémorragiques.

cellulaire est parfois infiltré par des granulations jaune-brunâtre, résidu probable de la destruction des globules rouges, la lumière des *tubuli contorti* contient un exsudat muqueux ou réticulé emprisonnant des cellules lymphatiques.

Cette forme de néphrite est certainement la moins grave de toutes celles que l'on peut observer dans l'évolution initiale des maladies infectieuses. Toutes ces lésions sont en effet susceptibles de rétrocéder; par exception, la cause irritante continuant à agir, on peut, à une époque plus avancée, constater la dilatation progressive des tubes et la formation d'exsudats plus compacts; aussi quand la mort survient prématurément, la lésion rénale se trouve-t-elle réduite à de bien minimes proportions si on la compare aux altérations trouvées dans les autres organes.

Dans certaines néphrites, on rencontre parfois accumulées dans les espaces intertubulaires un grand nombre de cellules lymphatiques, ce sont ces néphrites que nous avons décrites sous le nom de *néphrites avec prédominance des phénomènes de diapédèse*. Les cellules lymphatiques sont réunies sous forme d'amas nodulaires ou infiltrées entre les tubes sur une grande longueur. Au niveau des glomérules la cavité est habituellement libre, mais à la partie externe de la capsule de Bowmann, on trouve les mêmes éléments disposés sur une ou plusieurs rangées, pressés contre la capsule et dissociant légèrement les tubes à une certaine distance.

Ailleurs, la *diapédèse* est surtout développée au point où l'artère afférente pénètre dans le glomérule en formant autour du vaisseau un manchon cylindrique ou un croissant dont la partie large repose sur le vaisseau et les bords effilés se terminent en pointe en affleurant la capsule de Bowmann. Cette disposition anatomique est si frappante que, depuis longtemps déjà, elle avait été remarquée; les lésions épithéliales passaient inaperçues ou du moins, sans être absolument négligées, étaient regardées comme accessoires. C'est là une lacune dans les anciennes observations. L'infiltration du rein par les cellules lymphatiques aurait en effet peu d'importance, si en même temps les glomérules et les cellules glandulaires avaient conservé leurs propriétés physiologiques intactes.

On comprend que par l'accumulation même de ces éléments l'aspect du rein soit modifié : il est plus blanc ou fortement marbré de taches qui tranchent par leur pâleur sur le reste de l'organe. Cette variété de néphrite, que l'on peut appeler *lymphomateuse* avec Wagner, fut considérée pendant une longue période comme le type de la néphrite aiguë.

C'est elle qui fut mise en relief par Traube, Klebs et Kelsch. C'est la même altération que nous retrouvons plus ou moins accentuée dans les observations de Biermer, Wagner, Coats, Hortolès, au sujet des premières phases de la néphrite scarlatineuse.

Sa netteté est aussi grande dans certains faits de *variole*, de diphtérie ou de fièvre typhoïde. Mais on la rencontre encore plus marquée dans les maladies à tendance pyohémique, comme l'*érysipèle*. Lorsque les infiltrations leucocytiques ont atteint un certain degré, il est fréquent de voir apparaître de petits abcès à la surface du rein. La néphrite à ce moment est ou franchement *suppurative* ou le résultat d'une infection surajoutée à la maladie première. Elle se manifeste par la production de *petits abcès collectés* ou d'*infarctus pyo-septiques*.

A cette complication appartiennent les abcès consécutifs aux *embolies capillaires* de l'*endocardite infectieuse*, de la *néphrite secondaire de la fièvre typhoïde* dont Rayer nous a laissé plusieurs observations, et que plus tard, Tapret et Roger ont étudiée à nouveau. Depuis, les observations concernant cette forme se sont multipliées.

L'influence des maladies infectieuses sur le rein peut se produire encore d'une autre façon. Ici peu de réaction inflammatoire, peu ou pas d'exsudats dans les tubes. Ce qui domine, ce sont les *lésions dégénératives* (1). Les épithéliums sont gonflés, infiltrés de grosses granulations translucides, le noyau est vésiculeux. La coloration du corps cellulaire et du noyau se fait difficilement, elle peut même manquer. La cellule renferme alors deux ou trois blocs vitreux provenant de la précipitation des substances albuminoïdes du protoplasma. c'est *la nécrose de coagulation*. Elle peut aussi contenir une fine émulsion granulo-graisseuse comme on l'observe dans l'ictère grave. Le rein est gros, lisse, grisâtre ou légèrement jaunâtre.

Toutes ces variétés de néphrites ont un caractère commun qui doit être mis en relief, c'est l'*intégrité relative du glomérule*. Il est le siège de lésions plus marquées, dans la néphrite congestive et la néphrite diapédétique que dans les néphrites où les lésions dégénératives l'emportent sur les autres, mais ces lésions sont beaucoup moins importantes que dans les variétés de néphrites de plus longue durée.

Cette rapide esquisse des lésions observées dans les néphrites passagères montre que depuis plusieurs années déjà la description en a été peu modifiée. Elle prouve en tout cas qu'il faut abandonner complètement l'idée de Virchow sur la *néphrite superficielle localisée aux tubes excréteurs de la glande*. Les néphrites des fièvres ne sont pas davantage des néphrites épithéliales exclusives, parce que les épithéliums ne sont pas les seuls éléments atteints. Ces néphrites occupent tout le parenchyme, principalement les tubes contournés; elles portent à la fois sur les vaisseaux et sur les glomérules, elles méritent donc le nom de *néphrites totales* ou de *néphrites diffuses*. Elles sont congestives, hyperhémiques, hémorragiques, catarrhales, dégénératives, suivant les points du parenchyme que l'on examine et suivant les cas observés.

Pathogénie. — Il est possible aujourd'hui d'aller plus loin dans l'explication de ces formes et d'en aborder la pathogénie. Pendant quelque temps, avec Kannenberg et Bouchard précédés par Fischer, Hueter et Tommasi, Letzerich, Eberth, Litten, Œrtel, Valdeyer et Klebs, Markwald, Weigert, Marix et Grawitz, on accepta comme probable la présence dans le rein de *bactéries* ou de parasites de nature variée pour expliquer le siège et l'intensité des lésions. Depuis, à défaut de microbes, on admit qu'il existait toujours un état dyscrasique du sang.

Désormais, il ne s'agit plus d'hypothèses, mais de faits bien démontrés; l'expérimentation ayant pu établir ce qu'il y avait d'exact dans toutes ces conjectures.

Pour comprendre l'action des microbes, il faut s'adresser à des espèces fixes,

(1) Voir plus loin : chap. DÉGÉNÉRESCENCE GRAISSEUSE (chap. XVI); — et A. THÉOHARI. Étude sur la structure fine de l'épithélium des tubes contournés du rein à l'état normal et à l'état pathologique. *Journal de l'Anat. et de la Phys.*, 1900.

et d'observation facile, mais il est indispensable de savoir aussi que toutes les bactéries n'ont pas d'action directe sur le rein, puisque l'organe peut en contenir un grand nombre sans présenter de lésions; quelques histologistes en ont conclu un peu hâtivement peut-être que les microbes n'agissaient jamais par eux-mêmes mais constamment par leurs produits de sécrétion, à la manière des toxémies (Fürbringer).

Dans une des maladies expérimentales dont l'étude est aujourd'hui très simplifiée, on peut se rendre compte du peu d'action de certaines bactéries. Si par exemple on inocule le *charbon* à de petits animaux, le lapin et le cobaye, on trouve à l'autopsie des reins gros et congestionnés. Au microscope, les artères et les vaisseaux droits, ainsi que les capillaires intertubulaires, paraissent encombrés de bacilles, les glomérules en contiennent aussi, mais en moins grand nombre; la plupart ont franchi le bouquet glomérulaire et se trouvent disséminés dans le labyrinthe; de rares bacilles ont pu traverser les glomérules et passer dans les urines. Cette particularité peut être considérée comme accidentelle, car le fait le plus remarquable dans ces expériences est précisément l'intégrité apparente des glomérules, des vaisseaux et du tissu conjonctif. Aucun de ces éléments ne semble avoir souffert de la présence des bactéries. Il n'y a, en effet, ni modifications des épithéliums, ni lésions inflammatoires au niveau des espaces, fait déjà signalé par Straus et Chamberland [1].

Il en serait de même dans plusieurs autres *maladies infectieuses* expérimentales étudiées par Koch chez la *souris* et le *lapin*. Des faits analogues ont été signalés par F. Widal dans une observation de streptococcie chez un nouveau-né, par Maffuci et Trambusti (1886) dans la fièvre typhoïde, par Finkler et Prior avec le bacille cholérique, par Kraus et Passet avec le staphylocoque, etc. La raison de l'absence de lésions dans l'infection charbonneuse est expliquée par l'évolution excessivement rapide des accidents. Elle affecte en effet, comme les infections étudiées par Koch, les allures d'une septicémie suraiguë; certains auteurs assurent, d'autre part, avoir produit des altérations durables en déterminant des septicémies charbonneuses d'allure plus lente. En tout cas, la bactérie du charbon n'a aucune tendance à s'éliminer par le rein; on la trouve en beaucoup plus grande quantité dans la rate, dans le poumon et même dans les capillaires des muqueuses, celle de l'estomac et du tube digestif en particulier.

La présence des microbes dans le rein *coïncide* habituellement avec des lésions destructives; cette constatation ne préjuge en aucune façon la pathogénie des lésions qu'il reste à élucider.

Pour Bouchard, on le sait, toute néphrite est la conséquence d'une imprégnation du rein par le microbe même de la maladie infectieuse. L'agent morbide passerait dans l'urine à travers les épithéliums dont l'altération serait subordonnée à ce traumatisme. Cette assertion, très discutable dans sa généralité, comporte de nombreuses exceptions. Elle n'est certes pas applicable à plusieurs maladies dont les germes ne pénètrent pas dans le sang parmi lesquelles on peut citer la *diphtérie*, le *choléra* et le *tétanos*.

On admit toutefois pendant plusieurs années, que les épithéliums du rein

[1] STRAUS et CHAMBERLAND. *Arch. de Phys.*, 1883.

étaient traversés par le bacille de la diphtérie (Bouchard, Gaucher). Nous avons toujours échoué dans nos recherches pour le mettre en évidence, Weigert, Furbringer, Fischl, n'ont pas obtenu de meilleurs résultats. Depuis la publication du mémoire de Roux et Yersin, il faut de toute nécessité chercher une autre explication et croire à l'action seule de la *toxine diphtéritique* dans l'éclosion de la néphrite qui accompagne si fréquemment la maladie. Dans quatre cas de Barbier et Tollemer (1) l'ensemencement des reins fut stérile.

On sait quelle est la violence de la toxine diphtérique et par suite on explique comment, dans les diphtéries malignes, les lésions du rein rappellent beaucoup plus les altérations produites par une substance chimique d'une extrême puissance que la réaction de cellules en présence des bactéries. Aussi l'*infiltration protéique pure*, la *nécrose de coagulation* sont-elles observées comme les altérations les plus fréquentes, de même que la myocardite cireuse est la forme ordinaire de la réaction du cœur dans la diphtérie hypertoxique. Donc, pour cette maladie en particulier, l'idée d'une néphrite produite directement par la toxine diphtéritique n'est plus une probabilité, les expériences de Roux et Yersin, de Claude (1897) faites avec la toxine isolée le prouvent d'une façon péremptoire.

Nous dirons plus loin que d'autres maladies se comportent comme la diphtérie, mais immédiatement il faut montrer qu'en regard des infections comme le charbon, où le microbe, bien que présent, n'agit pas, il en est d'autres où il paraît jouer un certain rôle dans la production des accidents.

Ainsi, pour la *pneumonie*, Faulhaber (2) a mis en évidence le diplococcus de Talamon-Frænkel dans 35 cas dont 29 de pneumonie simple; dans les autres il y avait soit pleurésie isolée, soit pleurésie compliquée de péritonite sans pneumonie, soit pleurésie avec pneumonie, etc. Dans 20 de ces 35 observations, on trouva des *foyers leucocytiques* au niveau de l'écorce du rein en même temps qu'une néphrite épithéliale intense. Le *diplococcus* existait isolé ou en amas, dans les capillaires, et les anses du glomérule. Dans les vaisseaux de fort calibre, il adhérait à la paroi, ou bien, se trouvait mélangé aux globules rouges formant des chaînettes de trois à six paires. Au centre des foyers leucocytiques, on le retrouvait assez souvent; dans les capillaires, on pouvait déceler et colorer sa capsule. Il était facile à mettre en évidence, au sein des masses finement granuleuses situées à l'intérieur de la capsule de Bowmann et dans les coagula des tubes urinifères.

Le *microbe pneumonique* avait déjà été signalé dans quelques observations isolées. Neuwerck (1883), Bozzolo (1885), Weichselbaum, Netter, l'avaient coloré sur les coupes, mais beaucoup avaient échoué dans leurs recherches pratiquées sur l'urine même. Après Capitan, Netter avait pu retrouver le diplocoque dans l'urine. Cette constatation a été confirmée depuis par Enriquez (3). Le microbe de la pneumonie doit être recherché dès les premiers jours de l'affection, si l'on attend jusqu'au onzième ou douzième jour, il peut disparaître (Caussade); en tout cas, sa vitalité est très amoindrie et les ensemencements restent stériles.

(1) Voir BARBIER et TOLLEMER. *Soc. méd. hôp.*, 1897.
(2) FAULHABER. Les bactéries du rein dans les maladies infectieuses aiguës. In *Ziegler's Allg. Path.*, 1891.
(3) ENRIQUEZ. *Contribution à l'étude bactériologique des néphrites infectieuses.* Thèse, 1892.

[BRAULT.]

Ainsi peut-on expliquer les recherches infructueuses de Seitz dans 5 observations et de Neumann dans 7 autres. Dans une série de faits cités par Ribbert le pneumocoque fut absent de l'urine.

Par l'*expérimentation sur les animaux*, les résultats sont beaucoup plus nets, mais sans analogie avec ceux que l'on observe chez l'homme. L'*injection intraveineuse* de doses massives d'une culture de pneumocoques est bientôt suivie de l'apparition de nombreux microbes dans le rein entraînant à leur suite des lésions intenses. L'intérêt de ces expériences est considérable au point de vue de la pathogénie des néphrites, cependant elles ne sauraient infirmer l'opinion partagée par beaucoup de médecins, que l'albuminurie dans la pneumonie est fréquente et n'a pas de valeur pronostique fâcheuse. Les formes graves sont en effet exceptionnelles.

Il est non moins instructif de relever les résultats obtenus dans l'étude de la *fièvre typhoïde*. Ici, les bacilles ne peuvent être colorés qu'avec peine (Faulhaber, Enriquez); il est très facile au contraire d'obtenir des cultures du bacille d'Eberth en prélevant une petite quantité de substance rénale et la mettant à l'étuve dans les milieux appropriés. Bientôt on obtient une culture caractéristique, Faulhaber l'a constaté 4 fois sur 4; Enriquez dans 3 cas sur 3. Dans l'un d'eux le fragment prélevé donna en même temps une culture de staphylocoques. De son côté, Enriquez, sur 12 cas de fièvre typhoïde avec albuminurie, retrouve 7 fois le bacille dans l'urine, soit par l'examen microscopique direct, soit par le procédé des cultures. Neumann ne le signale que 11 fois sur 48. Il est vrai que sa statistique comprend des malades ayant eu ou n'ayant pas eu d'albuminurie. Le bacille a été généralement recueilli dans l'urine du quinzième au vingtième jour, mais on peut l'y rencontrer au vingt-cinquième jour, au trentième, au trente-troisième jour (Enriquez).

La présence des *staphylocoques* est aussi fréquente dans l'urine des typhiques que celle du microbe pathogène lui-même. Sur 10 cas de fièvre typhoïde, Berlioz avait signalé 4 faits où le staphylocoque existait seul, on l'a vu persister jusqu'au trente-cinquième jour, alors que le bacille d'Eberth et l'albuminurie avaient complètement disparu (Enriquez).

Eberth n'a jamais retrouvé le bacille typhique dans les reins; Bouchard le mentionne, Gaffky le constate dans 3 observations sur 8, Cornil et Babes disent l'avoir rencontré dans les vaisseaux. Seitz ne l'a jamais vu, mais dans une observation de Faulhaber et une d'Enriquez, il existe en abondance. Chez les animaux, on n'est pas arrivé à colorer les bacilles sur les coupes alors que l'ensemencement fait avec l'urine et les fragments de reins avait été fertile (Enriquez).

Les exemples précédents suffisent à établir la *présence des bactéries* dans le rein et leur passage dans l'urine, mais ils sont encore en trop petit nombre, pour élucider complètement la pathogénie des néphrites infectieuses. En effet, nous savons que les bactéries peuvent siéger dans le rein, sans que celui-ci paraisse en souffrir, peut-être même franchissent-elles le glomérule altéré comme des corps étrangers, car nous savons que des lésions considérables apparaissent en dehors de toute action directe des agents infectieux.

La seule cause apparente de la néphrite dans ces circonstances, est l'élimination de *poisons morbides*, de *toxines*, produits de la vie des microbes. Aussi,

quand on trouve des bactéries dans le rein, comme à la suite de la fièvre typhoïde et de la pneumonie, quelle importance convient-il de leur attribuer dans le développement des lésions?

Pour trancher cette question, il faudrait tout d'abord déterminer par quelle voie les microbes s'éliminent; c'est là un point encore très discuté, puisque l'affinité supposée des épithéliums pour les bacilles n'est rien moins qu'hypothétique. Dans les maladies infectieuses, les bactéries ne pouvant arriver au rein que par la voie sanguine, on est tenté d'accorder la plus grande part dans leur élimination à l'activité glomérulaire.

Des expérimentateurs se sont tout récemment élevés contre cette supposition, s'appuyant sur la rareté des bacilles dans les glomérules et à l'intérieur des capsules de Bowmann. Cependant, cette absence de bactéries dans le glomérule s'explique naturellement, car, dans cet appareil où la pression est énorme, les corps de petit volume sont emportés dans le réseau intertubulaire où la circulation moins active leur permet de rester plus longtemps. Toujours est-il qu'*a priori* ce n'est pas dans le bouquet vasculaire qu'il faut s'attendre à les rencontrer de préférence.

L'idée du passage des bactéries à travers les épithéliums des tubes contournés, le pneumocoque agissant localement sur les cellules à bâtonnet (Caussade), après les avoir traversées de part en part (Enriquez), est-elle plus plausible? En faveur d'un pareil mécanisme, Enriquez suppose une élimination microbienne analogue à celle de l'urée, de l'acide urique et du bleu d'indigo comme dans les expériences d'Heidenhain. Ce rapprochement n'est appuyé sur aucun fait précis, les microbes sont actifs, on le sait, mobiles parfois; on ne peut donc admettre l'explication précédente que pour ceux qui *déjà détruits* sont passés à l'état de corps étrangers.

Si, à l'exemple d'Enriquez, on injecte dans les veines une culture pure de microbes en supprimant du même coup la filtration glomérulaire par *la section de la moelle* entre la sixième et la septième vertebre cervicale, on ne peut, sans s'exposer à l'erreur, en tirer de conclusions applicables à la pathologie humaine; car les microbes trouvant devant eux la *voie glomérulaire fermée*, s'accumulent dans le réseau capillaire du labyrinthe, et de là gagnent par un chemin plus ou moins direct la lumière des tubes contournés.

Faulhaber arrive, par l'analyse des faits recueillis chez l'homme, à des résultats très différents de ceux obtenus expérimentalement par Enriquez. Dans les expériences de Faulhaber, le *pneumocoque*, au lieu de s'accumuler dans les vaisseaux intertubulaires, se rencontre assez abondamment dans le glomérule et dans les vaisseaux, mais exceptionnellement dans le tissu conjonctif. On ne le trouve pour ainsi dire jamais dans les cellules des tubes contournés.

Ribbert, dans ses recherches sur le *staphylocoque pyogène*, obtient des résultats comparables à ceux de Faulhaber.

D'ailleurs il suffit de parcourir la relation des expériences d'Enriquez, faites en dehors de toute section préalable de la moelle, pour voir que les lésions des cellules sont beaucoup moins prononcées qu'après la section. La localisation des microbes dans le rein, *lorsque la moelle est intacte*, rappelle assez bien, malgré la dose massive injectée, ce qu'on observe chez l'homme, et se rapproche par bien des points de la description de Faulhaber et de Ribbert[1].

(1) H. Ribbert. *Die pathologische Anatomie und die Heilung der duch den staphylokokkus pyogenes aureus hervorgerufenen Erkrankungen.* Bonn, 1891.

Il est un autre fait d'importance majeure qu'on ne peut écarter de cette discussion, c'est celui qui vise l'*étendue* et l'*homogénéité des lésions* au niveau des tubes contournés. Les altérations des cellules épithéliales dans les différents points où on les examine se présentant avec des caractères à peu près identiques, cette constatation est certainement en faveur d'une viciation des plasmas et d'une modification de la crase du sang, ainsi que cela peut résulter du transport d'une substance soluble irritante et destructive. C'est alors que logiquement on peut faire intervenir l'influence de *toxines* fabriquées par les microbes, aussi bien loin du rein et dans les organes où ils sont déposés, que dans le rein lui-même.

On peut au contraire accepter sous réserve que les *lésions localisées* en certains points du parenchyme rénal dépendent de l'action directe des bactéries. Il en serait ainsi, d'après Faulhaber et Ribbert, pour les accumulations de cellules lymphatiques en un point donné. C'est en effet le cas le plus fréquent, mais ce serait une exagération de penser que toute accumulation de cellules lymphatiques est constamment subordonnée à la présence de microbes dans le rein. Ces amas de cellules peuvent être le résultat de l'injection de substances irritantes, telles que la cantharidine, le nitrate d'argent, la tuberculine, etc.

Nous avons longuement décrit la série des lésions que produit la cantharidine sur le rein[1]; les *néphrites* qu'elle provoque servent à comprendre le mécanisme et la pathogénie des lésions consécutives à l'action des toxines microbiennes.

Sans doute, l'ensemble des altérations relevées dans ces deux ordres de faits ne sont pas identiques, elles présentent toutefois assez d'analogies pour qu'il soit utile d'en faire le rapprochement.

On peut se demander, entre autres, pourquoi dans les *néphrites cantharidiennes*, la diapédèse est aussi développée. Il est naturel de croire que la destruction des vaisseaux l'explique en partie, mais la raison du phénomène n'est peut-être pas aussi simple. En effet, la cantharidine porte son action sur presque tous les organes avec lesquels elle entre en contact, au niveau du poumon et de la muqueuse intestinale, aussi bien que dans la vessie où les lésions sont considérables. La sortie des globules blancs paraît être la conséquence nécessaire de l'irritation violente qu'elle provoque dans chacun de ces points et du travail de réparation que les cellules lymphatiques auront à effectuer.

La pathologie expérimentale nous enseigne que du moment où la texture d'un organe est profondément troublée, les cellules lymphatiques entrent en jeu. Dans ces inflammations évoluant en dehors de toute influence microbienne, elles prennent part à la réparation des tissus et à l'élimination des substances détruites. Ce point de physiologie pathologique ne doit pas être méconnu. Depuis, en effet, que l'attention est attirée sur le *rôle phagocytaire* des globules blancs dans les infections bactériennes, on ne voit dans ces éléments que des cellules destinées à la lutte et on oublie qu'elles ont un rôle considérable dans la nutrition des tissus et les échanges organiques.

Ce rôle à peine appréciable à l'état de santé s'exagère à l'état pathologique. On sait aujourd'hui quelles sont l'importance et la fonction des leucocytes, dans le travail de réparation des infarctus aseptiques, et dans les phases régressives du ramollissement cérébral. Ainsi, les amas leucocytaires parfaitement expliqués par la présence de bactéries dans les organes peuvent se rencontrer aussi

[1] CORNIL et BRAULT. *Études sur la pathologie du rein*, p. 149 et suiv.

dans les inflammations et les lésions organiques diverses sans intervention microbienne aucune, et souvent à l'occasion des désordres que les maladies infectieuses ont produits.

Les altérations *des épithéliums* du rein dans les infections étant beaucoup plus marquées que celles des autres parties, nous en pouvons conclure que, pour expliquer la genèse des *néphrites infectieuses*, l'hypothèse d'une *intoxication* rend mieux compte de l'ensemble des phénomènes observés que celle d'une *infection microbienne pure*, agissant à la manière d'un traumatisme.

Il est aujourd'hui certain que la toxine peut agir seule comme dans la *diphtérie* et le *choléra*; le poison circulant à doses massives provoque des altérations disséminées sur tous les éléments glandulaires. Ces lésions *d'apparence nécrotique*, dans les cas les plus intenses, se rapprochent beaucoup plus des dégénérescences et des destructions cellulaires consécutives à l'ictère grave et aux intoxications par poisons minéraux que des néphrites proprement dites (voir chap. XVI).

Le degré de virulence et la dose du poison circulant variant dans des limites fort étendues, la réaction organique et l'aspect de la lésion seront variables suivant les cas. Une *intoxication légère* pourra ne produire que des lésions d'inflammation à peine marquées et un peu de catarrhe: une intoxication violente amènera en peu de jours une désorganisation profonde des cellules rénales. C'est là une conception que la clinique permet de vérifier chaque jour, et dont il est possible de poursuivre la preuve expérimentale.

Deux procédés sont aujourd'hui à notre disposition : 1° isoler le microbe pathogène et injecter ses produits de culture comme l'ont fait Roux et Yersin pour la diphtérie, Chantemesse et Widal pour la fièvre typhoïde, Roger et Gaume pour la pneumonie; 2° injecter *directement les urines* qui contiennent le poison supposé suivant la méthode employée par Bouchard dans le choléra. Cette méthode serait peut-être avantageusement appliquée aux urines de la *scarlatine*, de la *fièvre typhoïde*, de l'*érysipèle* (Griffiths). C'est en employant ces méthodes d'examen, que Charrin a pu démontrer l'élimination de la pyocyanine par les reins et s'est prononcé pour l'action identique des microbes et des toxines dans la production de la néphrite liée à cette toxi-infection.

C'est le premier procédé que l'on emploie le plus ordinairement. Il a permis à Claude d'expérimenter toute une série de toxines : *diphtéritique*, *pyocyanique*, *colibacillaire*, *streptococcique*, *staphylococcique*, *tétanique*, et de voir que les lésions rénales variaient d'après les doses injectées et la prolongation des expériences, au point que, pour la *toxine diphtéritique*, on peut obtenir des néphrites prolongées ou même des indurations chroniques des reins rappelant les résultats obtenus par Hallion et Enriquez. Avec la *toxine pyocyanique* les désordres sont plus accentués encore que ceux indiqués autrefois par Charrin.

Pour démontrer l'importance des toxines débarrassées de tout agent infectieux, Claude a expérimenté par comparaison des diastases végétales, véritables *toxalbumines* : 1° la *ricine* extraite des graines de ricin ; 2° l'*abrine* tirée du jequirity. Avec ces deux produits qui se comportent comme des ferments solubles et n'agissent qu'après une période d'incubation, il a déterminé des lésions suraiguës des reins avec hyperleucocytose et rapproche, comme nous l'avons fait nous-même, les résultats obtenus par ces différentes substances de ceux

que produisent dans le rein les intoxications par les *poisons alcaloïdiques* ou les *poisons minéraux*. On a de plus par ces expériences la démonstration que les hyperleucocytoses peuvent être provoquées par des irritations purement chimiques dépourvues de microbes.

Malgré l'intérêt des expériences de Claude, il ne faudrait pas en faire prématurément l'application à la pathologie humaine. Les vrais poisons du rein ne sont pas ceux qui disséminent leur action sur plusieurs organes à la fois et lèsent ici quelques vaisseaux et ailleurs le *tissu* conjonctif, ce sont avant tout les toxines qui surexcitent le rein à l'exclusion des autres glandes, ou tout au moins d'une façon prédominante, comme nous voyons par exemple l'*alcool* le faire pour le foie.

Il est curieux de noter au passage que plusieurs antitoxines, celles de la diphtérie, du tétanos, de la rage, ne sont pas toxiques pour le rein, que le sérum antistreptococcique paraît à peu près inoffensif. Mais cette règle n'a rien d'absolu puisque la tuberculine semble posséder des propriétés particulièrement irritantes.

Toute autre question réservée, on voit qu'il n'y a pas, entre les *néphrites infectieuses* et les *néphrites expérimentales* dues à l'introduction de *poisons minéraux* et *alcaloïdiques*, l'opposition pathogénique que l'on supposait. Il est impossible de dire aujourd'hui la part qu'il faut attribuer dans les néphrites infectieuses à la présence de l'agent morbide, puisque les toxines ont une pareille influence.

En faveur du rôle joué par celles-ci dans la production des néphrites, il y a tout d'abord ce fait que, dans certaines maladies, l'agent infectieux ne peut être retrouvé dans les urines alors que la substance toxique est présente ; il existe en outre la preuve de l'élimination exceptionnelle des bactéries par les urines [1], et de leur peu d'affinité pour les reins (Furbringer, Wyssokowitsch).

Il y a en outre cette constatation que si des microbes divers injectés expérimentalement dans les veines passent très vite dans les urines dans un délai qui varie de quelques minutes à plusieurs heures, ils paraissent franchir le glomérule sans provoquer de lésions graves (G. Sittmann (1894), Bield et Kraus (1895), von Klecki (1897).

On devrait faire exception pour certains microbes de la suppuration, certaines levures, inondant pour ainsi dire le rein dans des conditions tout à fait exceptionnelles.

En somme, si le rein élimine les poisons, il ne paraît nullement approprié à l'élimination en masse des bactéries.

Symptômes. — La question des néphrites passagères, très importante au point de vue doctrinal, est beaucoup plus simple en clinique. C'est par exception que l'albuminurie développée au cours d'une fièvre éruptive, d'une maladie infectieuse ou d'une intoxication de moyenne intensité, prend une allure grave. Les néphrites infectieuses ne paraissent si fréquentes que par suite de l'habitude prise d'examiner les urines une ou deux fois par jour. Cet examen est d'ailleurs indispensable sous peine de laisser passer le moment où l'albuminurie commence à apparaître.

La *durée* de ces néphrites ne dépasse guère huit à dix jours, et encore l'albu-

[1] Berlioz. *Recherches cliniques et expérimentales sur le passage des bactéries dans l'urine.* Thèse de Paris, 1887.

mine ne s'y observe pas d'une façon constante, ni surtout sans interruption. Elle disparaît souvent à l'époque où la maladie générale a franchi la période dangereuse, avant même que la convalescence soit complètement établie. Cette modification passagère de l'urine est souvent le seul trouble par lequel les maladies infectieuses manifestent leur action sur le rein. Dans quelques-unes, l'albuminurie se prolonge et survit à l'affection causale, mais disparaît définitivement sans laisser aucune trace; cette forme traînante, bien que d'un pronostic bénin, n'a pas été rare dans certaines épidémies *de grippe, d'oreillons, de varicelle.*

D'autre part, tous les médecins savent que, dans *la pneumonie*, le chiffre de l'albumine peut, au moment où la maladie est arrivée à sa période d'état, atteindre de 3 à 5 grammes par jour. Des chiffres plus élevés ont été signalés, mais peut-être n'a-t-on pas pris soin de remarquer que les urines étant peu abondantes la quantité d'albumine aurait dû être rapportée au volume réel et non au litre.

Un fait d'un intérêt beaucoup plus direct, c'est la rapidité avec laquelle cette albuminurie disparaît, en cinq ou six jours environ, ou bien, il en reste une quantité insignifiante qui bientôt s'évanouit. Les malades n'éprouvent pas de malaise, et leur état général se conserve presque toujours satisfaisant. Loin de lui attribuer une grande importance pour le pronostic, certains auteurs frappés de cette évolution spéciale la considéraient *comme une albuminurie critique.*

Caussade [1] a publié des observations absolument opposées, où l'*hématurie* figure parmi les symptômes constants; la durée de cette néphrite serait de huit, dix, quinze jours et même davantage. Comme symptômes exceptionnels, il signale l'oligurie, l'anurie, ainsi que l'apparition de phénomènes urémiques terminés par les convulsions et le coma. L'interprétation des faits qu'il rapporte est difficile, car dans presque tous on trouve signalées des lésions antérieures de néphrite. Or rien n'est plus fréquent qu'une poussée congestive et l'apparition d'une hématurie plus ou moins abondante au cours d'une néphrite chronique, lorsque survient une pneumonie.

En somme, la *mort* peut être regardée comme une terminaison exceptionnellement rare des néphrites observées au début des maladies infectieuses. Dans les formes *hypertoxiques de ces maladies*, fièvre typhoïde, variole, diphtérie, choléra, on trouve des nécroses étendues, des effondrements cellulaires qui peuvent donner le change. Il paraît cependant certain que malgré leur intensité, les altérations du rein signalées dans la période algide de cette dernière affection ne sont pas la cause directe de la mort.

L'*anurie* observée à cette période dépend au moins autant du trouble apporté à la circulation par les vomissements, la diarrhée incoercible, l'état de concentration du sang et la violence de l'empoisonnement que de tout autre motif. Dans d'autres maladies, l'anurie et l'oligurie sont souvent la conséquence d'une asthénie cardiaque très prononcée, fréquemment d'origine bulbaire. Ces causes d'erreur doivent être écartées dans l'interprétation des phénomènes que l'on a souvent trop de tendance à rapporter à des troubles urémiques.

L'*hématurie* elle-même, quand elle apparaît, n'a pas pour beaucoup d'auteurs une importance pronostique plus grande que l'albuminurie. Lecorché et Tala-

(1) *De la néphrite pneumonique.* Thèse de Paris, 1890.

mon l'ont rencontrée, assez rarement il est vrai, dans la fièvre typhoïde, la diphtérie et l'érysipèle de la face sans que le pronostic en fût assombri.

Pronostic. — Cependant, des observations non discutables de néphrites mortelles dans le cours des infections ont été signalées : dans la *pneumonie* (Rendu), la *fièvre typhoïde* (Didion, Petit), la *diphtérie* (Cadet de Gassicourt).

Ces observations de néphrite persistante, de même que celles qui sont consécutives à l'érysipèle, à la grippe, aux oreillons et surtout à la scarlatine, seront étudiées dans le chapitre suivant avec les néphrites prolongées dont la durée dépasse le trentième jour de la maladie.

Dans les néphrites passagères, la seule question qui doit nous occuper au point de vue pronostique est celle de la prolongation de l'albuminurie.

L'albuminurie disparaît en général d'une façon progressive en quelques jours, ou présente de fausses rémissions espacées d'une façon très irrégulière en un temps beaucoup plus long, le délai variant entre quelques mois et plusieurs années.

Elle présente parfois avant de disparaître la série des phases décroissantes indiquées par J. Teissier. Tout d'abord l'albumine n'existe plus le matin au réveil, on la constate seulement l'après-midi sous la forme intermittente simple ou intermittente cyclique. Plus tard, elle prend le type intermittent et irrégulier et ne se manifeste qu'à l'occasion d'un écart de régime, de la station debout prolongée, d'une marche excessive.

Dans bien des circonstances, on ne peut malgré cette diminution progressive affirmer la guérison complète, puisqu'il arrive souvent que sous l'influence d'une affection légère l'albumine réapparaisse.

Cette albuminurie *persistante*, *récidivante*, correspond aux variétés *albuminurie minima* (Lecorché et Talamon), albuminurie résiduale (Teissier), albuminurie cicatricielle (Bard).

Dans certains cas même l'albuminurie est *permanente*, le chiffre d'albumine étant à peu près fixe, quel que soit le régime alimentaire.

Toutes ces albuminuries ont ceci de caractéristique, qu'elles sont presque constamment méconnues parce que les sujets qui en sont atteints n'éprouvent aucun malaise. Elles doivent donc être recherchées.

Les sujets qui présentent ces modifications du côté des urines sont-ils véritablement guéris? La persistance ou le retour de l'albumine doivent-ils être expliqués par une tare héréditaire ou par une diathèse, goutteuse ou autre?

Nos connaissances actuelles sur le mode d'action des toxi-infections vis-à-vis du rein nous permettent d'accepter la possibilité de la guérison, malgré le passage de l'albumine au niveau d'anciens foyers de néphrite, d'ailleurs complètement cicatrisés. L'observation et la pathologie expérimentale nous prouvent, en effet, qu'à la suite d'une *agression toxinique* passagère, il peut subsister dans le rein des lésions localisées au niveau desquelles les vaisseaux, sous l'influence probable de troubles circulatoires, laissent accidentellement passer l'albumine.

Le passage de l'albumine ne peut avoir d'autre signification que celle-ci : nous avertir que le rein est le siège de lésions anciennes, mais il ne peut nous renseigner sur l'étendue exacte de ces lésions, parce que même avec un amoindrissement notable de la glande, le rein peut fonctionner régulièrement.

La conservation parfaite de la santé chez des personnes présentant d'une

façon permanente ou d'une façon intermittente un taux inférieur d'albumine est donc aujourd'hui absolument prouvée. Mais de là à supposer que nous sommes en mesure d'apprécier la quantité de substance rénale détruite, il y a loin.

Nous avons dit (chap. V) pour quels motifs nous pensions que la recherche de la toxicité urinaire, la mesure de la perméabilité rénale, l'évaluation du degré cryoscopique de l'urine, étaient des méthodes d'exploration qui n'avaient pas un degré de sensibilité suffisant pour dissiper nos incertitudes dans les cas difficiles et pourraient même par circonstance nous donner des renseignements inexacts. La vraie méthode qui nous permettra d'établir la valeur qualitative et quantitative du rein est encore à trouver. D'ici là, nous obtiendrons peut-être des résultats plus facilement comparables en nous appuyant sur des considérations d'ordre clinique.

Lorsqu'il s'agira en particulier de nous prononcer sur l'aptitude à contracter une assurance sur la vie, nous serons toujours obligé en présence d'une albuminurie légère, observée chez une personne en excellente santé, de peser tous nos renseignements et de faire en somme un véritable calcul de probabilités. En présence de la complexité de cette expertise, on comprend, malgré l'avis autorisé de J. Teissier, que les Compagnies d'assurance pour écarter les risques demandent au médecin de leur donner non pas la probabilité, mais la certitude qu'il est en présence d'une albuminurie derrière laquelle ne se cache pas une affection organique du rein.

CHAPITRE XIII

NÉPHRITES AIGUËS ET SUBAIGUËS — GLOMÉRULO-NÉPHRITES NÉPHRITES PAR INFECTION ET INTOXICATION PROLONGÉES

L'étude des néphrites infectieuses montre que, sauf exception, la néphrite ne survit pas à la maladie qui lui a donné naissance; rarement aussi elle est la cause directe de la mort. Quand cette éventualité se présente, c'est que les altérations du rein sont uniformément graves et régulièrement disséminées. On trouve les épithéliums complètement détruits, ou, comme dans certaines observations de Litten, Aufrecht, Mannaberg, Babes, on voit s'établir une anurie presque absolue à la suite de l'obstruction des vaisseaux et des tubes urinifères par des embolies microbiennes (*néphrite bactérienne primitive*). Dans tous ces cas, exceptionnels, il faut le répéter, l'excès du mal en limite la durée.

Des lésions moins violentes, bien qu'étendues aux divers éléments du rein, se rencontrent dans les *formes prolongées des néphrites*. Pendant quelque temps les désordres semblent compatibles avec l'existence, mais peu à peu les lésions s'accentuent sur certaines parties, et les malades sont rapidement emportés.

Les reins que l'on trouve à l'autopsie sont volumineux, mais de colorations variées, depuis la teinte rosée fortement hyperémique, jusqu'aux tons gris et blanchâtres. Dans les formes les plus rapides, l'aspect à l'œil nu ne permet de rien discerner de typique, alors que le microscope montre des lésions gloméru-

laires très accentuées. Cette prédominance des lésions sur le glomérule explique l'évolution de la maladie qui, suivant la rapidité de destruction de cet appareil, peut durer de six semaines à plusieurs mois.

Si la néphrite passe à l'état chronique, on peut trouver le rein de volume presque normal ou même diminué, mais avec induration manifeste de son tissu.

Étiologie. — **Scarlatine.** — Parmi les causes des néphrites subaiguës, il n'en est pas de mieux établies que la *scarlatine*. Rayer, dans un long chapitre, a relevé toutes les observations concernant cette maladie où sont signalés, l'anasarque, l'albuminurie et l'œdème, depuis les premières recherches probantes de Wells et de Blackall. Cette relation étiologique n'est plus discutée, appuyée qu'elle est sur un nombre considérable de faits.

On croyait autrefois que la scarlatine ne jouait que le rôle de cause prédisposante et que l'action du froid ou d'un refroidissement était indispensable pour que l'anasarque ou l'albuminurie apparussent; Rayer partageait cet avis. De nos jours les opinions sont encore divergentes. Beaucoup de médecins ont vérifié la remarque de Bartels, c'est que les enfants pauvres, abandonnés à eux-mêmes, ne semblaient pas plus sujets à l'affection que ceux de la classe aisée, soumis à une surveillance beaucoup plus étroite.

De son côté, Bartels montre que, suivant les épidémies, la proportion de néphrites est des plus variables et que, par conséquent, il faut incriminer le *caractère inhérent à l'épidémie* et non une cause occasionnelle comme le froid. Ainsi, dans une première épidémie, il eut à traiter 180 cas de scarlatine, et sur ce nombre, 22 *cas de néphrite*; dans une seconde, sur 80 malades traités, 15 fois la néphrite et l'hydropisie furent observées. Dans d'autres épidémies, sur 100 cas de scarlatine, la néphrite apparut une fois seulement.

On pourrait citer des statistiques assez nombreuses, celle de Furbringer en particulier, concluant dans le même sens, mais n'ayant pas l'intention de traiter à fond l'étiologie de l'affection, nous ne donnons ces chiffres qu'à titre d'indication générale.

La néphrite scarlatineuse n'en est pas moins une affection dont l'origine n'est plus mise en doute. Mais, quand il s'agit de savoir si elle peut se prolonger et *passer à l'état chronique*, on ne trouve que contradictions parmi les auteurs. Ce résultat est d'autant plus inattendu qu'aujourd'hui on accepte volontiers comme cause réelle de néphrite subaiguë une maladie infectieuse quelconque, du moment où l'albuminurie qui l'accompagne persiste pendant quelque temps.

Pour en revenir à la scarlatine, l'observation de Cadet de Gassicourt, où l'albuminurie fut constatée pendant *quatre-vingt-deux jours*, celle de Bartels, dans laquelle la guérison ne fut obtenue qu'au bout de *dix-huit mois*, le malade n'ayant jamais été perdu de vue, indiquaient déjà la prolongation presque indéfinie de l'affection.

Vignerot (1) reproduit dans sa thèse une observation de Siredey, où l'albuminurie, après avoir présenté plusieurs rémissions et retours, parut s'installer définitivement à l'état chronique au bout de trois ans. Lui-même relate un fait d'albuminurie post-scarlatineuse avec rémissions et rechutes fréquentes. A la suite d'un embarras gastrique, plus tard d'une influenza, l'albuminurie fit une nouvelle apparition; deux ans après, on constatait 5 grammes d'albumine

(1) VIGNEROT. Contribution à l'étude des néphrites. *Considérations étiologiques*, 1890.

par litre; enfin l'albuminurie diminua, mais sans disparaître complètement.

Bright, Christison, Weber, Rosenstein, Lecorché et Talamon, Rendu, Potain, Picot et d'Espine, Vignerol, Brault[1], Marchand, Bull, Furbringer, Pavlinow[2], ont observé des *néphrites permanentes* dont l'existence ne pouvait s'expliquer que par l'action d'une scarlatine antérieure. Widerhofer, de Vienne, aurait relevé 51 cas de néphrite chronique consécutifs à cette maladie.

Étant données les lésions considérables trouvées dans les reins des scarlatineux atteints de néphrite, on ne saurait contester sérieusement ce passage à la chronicité. De toutes les maladies infectieuses connues, la scarlatine est à coup sûr celle qui laisse dans le rein les traces les plus profondes, et s'il est difficile d'entraîner la conviction sur ce point, c'est parce que les malades ne restent pas assez longtemps en observation. Un médecin, mal renseigné sur les antécédents d'un malade, peut, en présence d'une albuminurie, soit ignorer l'agression d'une scarlatine antérieure, ou si cette maladie remonte à une époque trop éloignée, supposer qu'une affection plus récente a pu produire les désordres constatés du côté du rein.

Nous avons démontré de plus par des observations dont la valeur nous paraît incontestable que la néphrite scarlatineuse pouvait aboutir aux *atrophies rénales* les plus accusées, nous en reparlerons au chapitre suivant.

Action du froid. — L'*action du froid*, beaucoup plus difficile à déterminer que celle de la scarlatine à cause de sa fréquence, n'est cependant contestée par personne. Pour Rayer, c'était, avec l'alcoolisme, la condition la plus habituellement invoquée pour expliquer l'apparition des néphrites chroniques. Sous l'influence d'un changement brusque de température, dit Rayer, on voit cette maladie se développer. Aussi, d'après lui, se rencontre-t-elle souvent chez les boulangers, les ouvriers verriers, les distillateurs, les hommes de peine, soumis plus que les autres à ces conditions défavorables. L'exposition *habituelle ou longtemps continuée du corps à l'action du froid et de l'humidité* est pour lui la cause la plus fréquente de la maladie, beaucoup plus efficace, dit-il, que les changements brusques de température. C'est pour ce motif que les tisserands, les blanchisseuses, les ouvriers imprimeurs mouillant le papier, les portiers habitant des loges basses et humides, les débardeurs, les bateliers, les chiffonniers, les cochers seraient plus fréquemment frappés que les ouvriers vivant dans d'excellentes conditions hygiéniques.

Pour Christison et pour Rayer, l'alcoolisme et l'abus des liqueurs spiritueuses étaient les causes les plus communes des néphrites chroniques avec albuminurie. On sait que Christison soutenait l'opinion que dans la Grande-Bretagne les trois quarts ou les quatre cinquièmes des albuminuries chroniques dépendent de l'alcoolisme. L'influence réunie *du froid humide prolongé et de l'alcoolisme* avait donc pour Rayer une importance de premier ordre.

Sans qu'on puisse donner une idée satisfaisante du mécanisme par lequel agit le froid, on ne lui refuse pas de rôle adjuvant dans le développement des néphrites aiguës et chroniques. Et cependant l'on se rend bien compte que derrière cette action si communément observée du *coup de froid*, *plutôt que du froid humide*, se cache une ou plusieurs inconnues.

(1) A. Brault. *Congrès de Moscou*, 1897.
(2) Pavlinow. *Congrès de Moscou*, 1897.

La comparaison si fréquemment faite entre les maladies dites *a frigore*, néphrite, pneumonie, myélite, rhumatisme articulaire aigu, angine phlegmoneuse et tant d'autres affections, autorise à penser que la néphrite *a frigore* est l'expression d'une maladie générale, par suite une néphrite d'un genre *très voisin de la néphrite scarlatineuse*, mais pouvant plus fréquemment qu'elle passer à l'état chronique.

Son origine parasitaire est encore incertaine comme celle des néphrites bactériennes primitives (Cornil et Babes). Les auteurs qui discutent le plus l'importance du froid dans le développement d'une néphrite acceptent cependant que, sous l'influence d'un refroidissement violent ou prolongé, une néphrite latente peut réapparaître, aussi bien qu'une néphrite actuelle s'aggraver. Les poussées albumineuses avec hématurie ne reconnaissent pas souvent d'autre raison.

On sait quel rôle essentiel joue le froid dans l'apparition de certaines albuminuries périodiques et intermittentes, et dans le retour des accès d'hémoglobinurie. La question de température n'est donc pas aussi banale qu'on veut bien le dire. Que la néphrite *a frigore* soit une néphrite bactérienne, il y a bien des motifs pour le supposer, mais il paraît certain que pour que l'infection se développe, l'intervention du froid représente un des facteurs indispensables, soit en diminuant la résistance de l'organisme, soit en favorisant une pullulation plus abondante des germes.

Chauffard, bien que plaçant le *froid* ou le *refroidissement* parmi les *causes ambiantes* des néphrites, arrive de même à conclure que derrière la notion physique du refroidissement brusque, l'expérimentation décèle en réalité un processus d'auto-intoxication ou d'infection. Il s'appuie sur les expériences de Wertheimer montrant qu'à la suite de la réfrigération périphérique le rein est non congestionné, mais en vaso-constriction, et sur celles de Delezenne et de Castets [1], qui établissent que sous l'influence du froid il y a tout d'abord diminution de la perméabilité rénale, puis hypertoxicité des humeurs et des tissus, peut-être aussi septicémie d'origine intestinale.

Paludisme. — Il est d'autres causes bien déterminées de néphrite subaiguë et chronique évoluant d'une traite ou par poussées successives. L'une des plus importantes est le *paludisme*. Bartels, après Bouillaud, le dit d'une façon précise et publie des observations très probantes. Kelsch et Kiener, Laveran, Millard, de New-York, insistent davantage sur la fréquence de la maladie, sans que cependant elle puisse être regardée comme une expression fréquente de la malaria. Ces auteurs, ainsi que Griesinger, font remarquer que la néphrite paludéenne se développe d'une façon très irrégulière dans les différents pays où la fièvre intermittente est endémique.

En effet, tandis que Bartels observe les complications rénales chez des malades habitant les plaines marécageuses du Holstein et du Schleswig, Frerichs n'en signale pas sur le littoral de la Frise, et Rosenstein ne les rencontre que très rarement à Groningen, une des localités les plus insalubres du nord de la Hollande.

Il semble résulter, d'autre part, de la pénurie des documents fournis par les médecins de marine, que, sous les tropiques, la maladie de Bright se développe

[1] Castets. *Pathogénie de la néphrite aiguë a frigore.* Thèse de Bordeaux, 1896.

bien plus rarement au cours de l'impaludisme que dans la zone méditerranéenne et dans les pays plus éloignés de la zone torride (Kelsch et Kiener). Aujourd'hui on ne peut mettre en doute cette influence, non plus que les descriptions si précises au point de vue anatomique et clinique de Kelsch et Kiener. Les variétés y sont nombreuses, depuis les gros reins jusqu'aux petits reins rouges et atrophiés avec granulations. Bartels avait déjà remarqué que l'action de la malaria pouvait se poursuivre pendant plusieurs années, et que, dans ces conditions, le rein présentait un aspect granuleux et une diminution de volume.

En se rappelant les lésions énormes des reins dans les crises hémoglobinuriques, on peut être étonné de ne pas voir signalées plus fréquemment des observations de néphrite permanente. La longue discussion engagée au dernier Congrès[1] sur l'hémoglobinurie palustre ne contient en particulier aucun document qui puisse nous éclairer sur la fréquence des néphrites consécutives.

Syphilis. — La *néphrite syphilitique* est encore une des formes de la néphrite subaiguë dont on ne peut nier actuellement l'authenticité; elle sera décrite plus loin.

Variole. — Parmi les maladies infectieuses autres que la scarlatine, beaucoup sont susceptibles de provoquer l'apparition de néphrites aiguës et leur passage à l'état chronique. Pendant la dessiccation de la *variole* on peut assister au développement de néphrites qui se terminent tantôt par la guérison, tantôt par la mort avec urémie; quelquefois par la persistance de l'affection (Balzer, Dubreuilh). Barthélémy indique cette prolongation à propos de deux faits qu'il a observés; Widerhofer en signale trois; Gilles, un; et Gemmel, treize.

Picot et d'Espine, Sanné, Kassowitz, Gaucher, Wagner, Baginski, Mosès[2], ont établi la persistance de la *néphrite rubéolique*. Rachel et Henoch, Unger, signalent l'influence de la *varicelle* assez généralement acceptée aujourd'hui.

Fièvre typhoïde. — Beaucoup d'observations démontrent également la gravité de la *néphrite typhique*, sa résolution lente, sa prolongation parfois indéfinie et son passage à l'état chronique, puisque, chez des malades examinés plusieurs années après une fièvre typhoïde pendant le cours de laquelle ils avaient présenté de l'albuminurie et de l'anasarque, on ne retrouve d'autre cause possible à une néphrite en évolution que la fièvre typhoïde antérieure (Lecorché et Talamon). Guéneau de Mussy, Griesinger, Gilles, Didion, Bamberger, acceptent cette influence; Murchison, Capitan et Charrin, Petit[3], Bartels, la mettent en doute; cependant Bouchard avait mentionné des albuminuries tardives.

Nous avons observé quelques faits d'albuminurie persistante à la suite de la dothiénentérie, mais sans pouvoir affirmer que la guérison n'a pas été complète quelques mois après. Vignerot cite plusieurs observations de néphrite typhoïde avec albuminurie persistante.

Nous ne croyons pas, avec Chauffard, que la dothiénentérie ne puisse provoquer la néphrite chronique que chez des *sujets prédisposés*, et qu'il en soit

(1) XIII[e] Congr. int. de méd., Paris 1900.
(2) Mosès. Néphrite dans la rougeole. *Sem. méd.*, 1896, p. 452.
(3) Petit. *Recherches anatomiques et cliniques sur la néphrite dothiénentérique.* Th. de Lyon, 1881. — Voir également : G. Zègre. *Néphrite dothiénentérique.* Thèse de Paris, 1893.

de même, d'ailleurs, pour toutes les autres infections. Au lieu d'invoquer une viciation humorale qui survit à la fièvre typhoïde, à la scarlatine, véritable auto-intoxication qui prolonge et entretient la néphropathie, nous croyons plutôt à une forme particulièrement grave de l'attaque toxi-infectieuse.

Diphtérie. — Gregory, Rayer, ont vu, à la suite de la *diphtérie*, l'albuminurie se maintenir pendant longtemps; Labadie-Lagrave, Lecorché et Talamon ont constaté nettement le passage de l'affection rénale à l'état chronique; Sanné a signalé la disparition de l'albuminurie vers le 57e jour.

Vignerot publie l'observation d'un malade dont les urines restèrent albumineuses pendant cinq mois à la suite d'une diphtérie. A l'occasion d'une fièvre typhoïde contractée quelque temps après, l'albumine fut retrouvée dans les urines pendant plus de six semaines, mais se dissipa au bout de deux mois. La néphrite grave est, en somme, une complication rare de la diphtérie, car, sur 1000 cas, Cadet de Gassicourt n'observa que trois fois l'anasarque avec éclampsie.

L'expérimentation paraît avoir réalisé plus facilement des lésions permanentes du rein, puisque Roux les avait signalées et que Enriquez et Hallion (1) ont obtenu chez un singe, par deux injections sous-cutanées de toxine diphtéritique pratiquées à huit jours d'intervalle, une néphrite chronique avec granulations apparentes et hypertrophie du ventricule gauche.

Grippe. — La grippe paraît avoir une action plus manifeste encore. L'albuminurie consécutive à la *grippe* est fréquente (Leyden, Brault, Dieulafoy) (2). Vignerot donne la relation de deux faits terminés par la mort, le premier au quatrième mois, le second au sixième mois; dans ce dernier, les reins étaient blancs et volumineux. Dans une autre observation, le rôle de la grippe paraît problématique puisque le malade avait eu des fièvres intermittentes.

Infections diverses. — Des néphrites prolongées ont été signalées par Lecorché et Talamon, Bartels, Rendu, Caussade, dans la *pneumonie*; Chauffard cite une observation de néphrite aiguë au cours d'une pneumonie traitée par un vésicatoire et terminée, deux ans après, par atrophie rénale.

Renard, Karth, Gaucher, Henoch, Croner, ont signalé cette forme dans les *oreillons*; Hagenbach, dans la *rubéole*; Lecorché et Talamon, dans l'*érysipèle*; Leyden, dans le *rhumatisme articulaire aigu*; la néphrite aiguë avait été indiquée dans la même maladie par Bartels, Wagner, Capitan, L. Monod, Brault et Teissier. Bouchard place l'*amygdalite*, les infections angineuses et pharyngées, le pseudo-rhumatisme infectieux parmi les causes de néphrite permanente. La maladie de Werlhoff donna lieu trois fois à une néphrite prolongée (Lecorché et Talamon).

On ne doit pas oublier, parmi les origines possibles des néphrites permanentes, *les suppurations de divers ordres*, ostéomyélites, arthrites, furoncles, anthrax, infections puerpérales, la colibacillose, etc., toutes causes démontrées de néphrites infectieuses dont les lésions sont souvent irréparables et qui franchissent la période aiguë pour passer à l'état chronique.

(1) ENRIQUEZ et HALLION. *Soc. de biol.*, 1894. — Voir également : MOREL. *Contribution à l'étude de la diphtérie.* Thèse de Paris, 1891, et H. CLAUDE. *Essai sur les lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines.* Th. 1897.

(2) TUVACHE. *De la néphrite grippale.* Thèse de Paris, 1891.

Grossesse. — La *grossesse* est, par un procédé d'ailleurs inconnu, l'une des conditions qui favorisent le plus l'apparition d'une néphrite et son passage à l'état chronique. En général, on voit une première grossesse suivie d'une albuminurie qui disparaît; une seconde grossesse survient, nouvelle albuminurie d'une durée plus longue que la première, nouvelle disparition. A l'occasion d'une troisième ou d'une quatrième grossesse, la néphrite peut devenir permanente. Vinay (1) a publié des faits analogues. Assez souvent aussi, malgré ces récidives, la maladie se termine par la guérison complète.

La néphrite gravidique paraît dépendre d'une *auto-intoxication provenant soit du fœtus, soit de ses enveloppes* (Pinard, Clifford Albutt) (2), car les fœtus morts ou macérés seraient particulièrement inoffensifs (Lannois) (3). Tandis que C. Albutt admet la possibilité d'une sorte de vaccination immunisante à partir de la deuxième grossesse, d'autres ont vu, comme nous venons de l'indiquer, les accidents se reproduire à chaque grossesse avec une ténacité désespérante.

Nous avons suivi plusieurs malades atteintes de cette forme particulière de néphrite sur laquelle Gaucher et Sergent (4) ont de nouveau attiré l'attention (voir chap. XIV).

Tuberculose. — Quelques auteurs ont pensé que la *tuberculose* pouvait donner lieu à une néphrite aiguë ou subaiguë présentant les caractères des néphrites infectieuses en dehors de toute lésion tuberculeuse directe; elle serait due, néanmoins, à la présence du bacille (Coffin) (5).

C'est là sans doute une idée très séduisante, théoriquement facile à soutenir, mais il faut rappeler qu'en dehors de la tuberculose miliaire et de la tuberculose infiltrée du rein, on n'acceptait, jusqu'à ce jour, que la dégénérescence amyloïde comme manifestation lointaine de la maladie. C'est à cette dégénérescence que conduisent les suppurations osseuses et articulaires avec trajets fistuleux intarissables, de même que les formes graves de la syphilis invétérée et de la phtisie bronchique.

Bartels considérait cependant que la néphrite chronique dépend de ces affections; car, à propos de la phtisie, il s'exprime ainsi : « Je ne puis m'empêcher de croire que dans les foyers purulents des poumons il se forme quelque chose qui est résorbé par le sang, excrété par les reins, et qui peut produire une irritation inflammatoire de ces organes ». Cette irritation, pour Bartels, est tantôt très violente et suivie de guérison, tantôt lente avec production d'une néphrite chronique. Les néphrites dont parle Bartels, lors même qu'elles contiennent peu de matière amyloïde, se différencieraient des variétés franches de la néphrite subaiguë par une marche plus insidieuse et une répartition plus grande des lésions dégénératives.

Elles n'en sont pas moins intéressantes à signaler, car elles constituent un groupe de néphrites, rappelant par plus d'un point les lésions similaires observées dans le foie au cours de la tuberculose; lésions d'hépatite chronique mélangées à des foyers de désintégration cellulaire.

(1) VINAY. *Arch. de Tocologie*, 1894.
(2) CLIFFORD ALBUTT. *The Lancet*, 1897.
(3) LANNOIS. *Lyon méd.*, 1897.
(4) GAUCHER et SERGENT. De l'évolution de la néphrite gravidique. *Revue de méd.*, 1901.
(5) COFFIN. *Étude sur le rein des tuberculeux et sur la néphrite tuberculeuse en particulier.* Thèse, Paris, 1890.

Les néphrites développées en pareil cas ne portent pas la signature de la tuberculose, en ce sens que les nodules tuberculeux simples, les tubercules conglomérés, les blocs de caséification ne s'y rencontrent nulle part. Elles relèvent cependant de cette maladie, et l'idée de Bartels a paru trouver sa confirmation dans la pathologie expérimentale.

Grancher et Martin [1], cherchant à obtenir la vaccination antituberculeuse au moyen de *cultures vieillies*, ont observé huit fois la mort par néphrite. Ces auteurs supposent que, dans le virus tuberculeux atténué qu'ils préparent, existent deux substances, l'une vaccinale, l'*autre toxique* ; cette dernière serait la cause des néphrites et des paraplégies.

Cette toxine est-elle identique à celle qui est contenue dans la lymphe de Koch avec laquelle Arloing, Rodet et Courmont [2] ont obtenu des altérations rénales ? « Les lapins intoxiqués par la seule tuberculine (et non tuberculeux) ont présenté de l'albuminurie, et après la mort les lésions de la néphrite parenchymateuse. »

Toujours est-il que Chauffard [3] a publié une observation de *néphrite par tuberculine* chez un phtisique qui, en l'espace de cinq à six semaines, reçut en injections sous-cutanées 44 milligrammes de lymphe de Koch. L'albuminurie se manifesta dès la première injection alors qu'auparavant il n'en existait pas trace; elle persista jusqu'à la mort. Mais il faut observer que l'autopsie révéla des lésions amyloïdes des glomérules et des vaisseaux.

Aussi, est-il difficile de se prononcer sur la valeur de ces faits, car l'on peut admettre que la toxicité des produits tuberculeux obtenus expérimentalement est très différente de ce qu'elle est chez l'homme dans la tuberculose habituelle.

Tout au moins il paraît établi par cet ensemble d'observations et d'expériences que les lésions chroniques du rein constatées chez les tuberculeux peuvent être la conséquence de l'irritation provoquée par l'élimination de substances toxiques de nature diverse [4] (voir chap. XVIII).

Intoxications. — On ne peut dire dans quelle mesure les intoxications chroniques peuvent donner lieu aux néphrites prolongées. Tandis que Christison et Rayer mettent l'*alcoolisme* au premier rang des causes de la néphrite subaiguë, Bartels assure que l'abus des boissons alcooliques ne peut être incriminé dans le développement de l'affection. « Aucun des cas que j'ai traités, dit Bartels, ne concernait un buveur de profession, et dans les nombreuses autopsies d'individus alcooliques que j'ai pu faire dans ma longue pratique hospitalière, je n'ai pas trouvé un seul gros rein blanc. » Il paraît difficile d'accepter, sur cette simple affirmation, que l'abus prolongé des boissons alcooliques n'ait aucune action sur le rein. Mais, d'autre part, dans la genèse des principales lésions organiques, l'alcool semble perdre tous ses droits; à s'en

(1) J. Grancher et H. Martin. Note sur les vaccinations antituberculeuses. *Bull. méd.*, 1891, et *Congr. de la tub.*, 1892.

(2) S. Arloing, P. Rodet, J. Courmont. Étude expérimentale sur les propriétés attribuées à la tuberculine de Koch. *Congr. de la tub.*, 1892, et Étude expérimentale de la tuberculine. *Annales de l'Univ. de Lyon*, t. VI, 1892, p. 11.

(3) A. Chauffard. Néphrite par tuberculine. *Bull. méd.*, novembre 1892. — Voir aussi : Carrière. *Arch. de méd. exp.*, 1897. Ramond et Hulot. Action de la tuberculine sur le rein. *Soc. biol.*, 20 octobre 1900, et *Progr. méd.*. octobre 1900.

(4) Voir L. Landouzy et L. Bernard. La néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux. *Presse méd.*, mars 1901 et A. Brault. L'action de la tuberculose sur le rein. *Presse médicale*. avril 1901.

tenir à l'opinion générale, c'est, en ce qui concerne le rein, un toxique sans importance. Aussi voit-on ce facteur étiologique très négligé. Peut-être est-ce à tort, un revirement peut se faire et nous prouver que l'influence des boissons alcooliques mérite d'être prise en considération.

L'action de certains poisons nous a paru certaine, celle du *phosphore*, d'après une observation de phosphorisme chronique avec néphrite subaiguë à gros reins grisâtres qui nous a été communiquée par Letulle. L'intoxication arsenicale par le vert de Schweinfurth pourrait amener les mêmes résultats [1]. Chauffard cite une observation due à R. Stern d'intoxication mortelle par le sulfonal, à la suite de l'ingestion de 150 grammes en cinq mois [2].

Nous connaissons, d'une façon très imparfaite également, le rôle des dyscrasies et des auto-intoxications dans le développement des néphrites subaiguës. Ce rôle paraît beaucoup plus effacé que dans la genèse des atrophies lentes du rein.

Il y a quelques années, on eût été embarrassé pour trouver aux néphrites en évolution une origine probable. L'énumération qui précède montre quel changement s'est produit dans les idées. C'est avec raison, d'ailleurs, que l'étiologie est considérée comme un des chapitres les plus importants de l'histoire des néphrites chroniques. Mais, en revanche, on a quelque peine à discerner, au milieu de causes si nombreuses, celles dont l'action sur le rein ne peut être mise en doute.

En parcourant les ouvrages et les monographies, on voit que *toutes les infections* et *toutes les intoxications* peuvent revendiquer une part d'influence dans le développement des néphrites d'une certaine durée. C'est certainement une exagération; aussi, convient-il de rechercher avec la plus minutieuse attention dans quelle mesure et avec quelle fréquence le rein répond aux irritations dont il est l'objet.

A cet égard, les maladies dont l'action paraît prépondérante sont celles que nous avons citées en premier lieu, la *scarlatine*, la *néphrite* dite *a frigore*, l'*impaludisme*, la *syphilis*, la *grippe*, la *fièvre typhoïde*, la grossesse ; sur un plan plus reculé, la *rougeole*, la *variole*, la *diphtérie*, la *pneumonie*, le rhumatisme articulaire aigu, la varicelle, les oreillons, en dernier lieu, l'érysipèle, les maladies suppuratives, peut-être la tuberculose et quelques intoxications.

En présence de tant de causes dont l'influence est démontrée, doit-on conserver une place à la doctrine de Semmola? L'étude des albumines urinaires nous a déjà permis de conclure que par aucun procédé physique ou chimique elles ne peuvent être différenciées de l'albumine du sang normal ou pathologique. Les troubles consécutifs à l'injection intra-veineuse d'*ovi-albumine* invoqués par l'auteur, à titre de comparaison avec la modification supposée par lui dans l'état moléculaire des albumines du sang chez les brightiques, sont dus à une *intoxication véritable* dont le mécanisme est certain. L'albumine du blanc d'œuf détermine une néphrite toxique bientôt suivie d'une *sérinurie*, ou d'une *séro-globulinurie* manifeste, mais qui disparaît très rapidement (Snyers).

D'autre part, Hayem a pu injecter chez le chien des sérosités naturelles prises *dans le péritoine*, *le péricarde*, *la vaginale*, sans produire d'albuminurie;

(1) G. Brouardel. *Étude sur l'arsenicisme*. Th. Paris, 1897.
(2) R. Stern. *Deuts med. Woch*, 1894.

cependant les sérosités albumineuses varient d'un animal à l'autre. Ainsi, des animaux peuvent recevoir directement dans leur sang une grande quantité de matières albuminoïdes notablement différentes de celles qui existent chez eux à l'état normal, sans devenir albuminuriques, tandis que l'introduction de l'albumine de l'œuf, même en quantité minime, provoque l'irritation des reins et l'albuminurie.

Hayem a fait une expérience plus démonstrative. Chez un chien en bonne santé, saigné à blanc, il injecta une quantité de sang de volume égal à celui qu'il venait de retirer, mais provenant *d'un chien albuminurique* : aucun trouble ne s'ensuivit; répétée quelque temps après, cette expérience donna les mêmes résultats. Toutes ces objections faites à sa doctrine étaient, pour Semmola, sans valeur; cependant, on était en droit de lui demander la *démonstration* de l'ingénieuse théorie de l'*hétéralbuminémie* telle qu'il l'a conçue.

Symptômes. — Pour fixer la symptomatologie des néphrites subaiguës et prolongées, deux exemples suffiront.

Nous prendrons d'abord celui de la *néphrite scarlatineuse* envisagée dans ses principaux traits, en tant qu'elle peut servir à l'histoire générale des néphrites subaiguës. Pour ce motif, il ne sera question ici que de la néphrite scarlatineuse observée au déclin de l'éruption ou vers le début de la convalescence. On sait d'ailleurs, d'après la constatation qu'en ont faite les médecins d'enfants, que l'albuminurie de la période fébrile est une exception dans la scarlatine, (Barthez, Capitan, Cadet de Gassicourt, 2 cas sur 136).

Le mode de début de la véritable néphrite scarlatineuse est assez variable. Il résulte de la plupart des observations relevées que le symptôme le plus précoce est l'*albuminurie*, mais ce peut être également l'*anasarque*; enfin on a vu les *attaques éclamptiques* éclater d'une façon tout à fait inattendue sans avoir été précédées soit par l'albuminurie, soit par l'œdème.

L'albuminurie apparaît en moyenne vers le *quinzième jour*; du dixième au quinzième jour (West); du quatorzième au vingt et unième (Rilliet et Barthez); du quinzième au vingtième jour après la disparition de l'exanthème (Trousseau). Cadet de Gassicourt l'a vue débuter exceptionnellement trois jours après la fin de l'exanthème, et le plus tard trente-six jours après l'éruption. Guersant et Blache ne l'ont jamais constatée après la sixième semaine. Étant données ces différences dans l'époque d'apparition de l'albuminurie, il faut examiner les urines au jour le jour, si l'on veut constater son début.

En effet, il peut être insidieux; les formes légères de la néphrite scarlatineuse auraient été certainement méconnues si la recherche de l'albumine n'avait pas été faite d'une façon régulière.

Dans d'autres faits, on voit les enfants agités, inquiets, dormant mal, présenter une *légère élévation de température* qui persiste pendant plusieurs jours. Cet état de malaise peut être accompagné de troubles digestifs, perte d'appétit, nausées, vomissements avec douleur lombaire, exaspérée par la pression. La peau est sèche, la desquamation se fait avec difficulté, des maux de tête se manifestent, et bientôt, dans les formes graves, les autres symptômes apparaissent.

Parmi ceux-ci, il faut signaler d'abord l'*œdème* limité mais souvent aussi général, sous *forme d'anasarque*. L'œdème se remarque d'abord aux paupières,

le matin au réveil, et s'accompagne d'une infiltration très marquée des conjonctives; il envahit peu à peu les membres, la paroi abdominale et les extrémités inférieures, mais tout cela sans ordre. Presque toujours très mou et conservant l'empreinte du doigt, il peut être fugace, quitter les parties qu'il vient d'envahir pour en occuper d'autres, revenir quelques heures ou quelques jours après aux parties précédemment atteintes, ou même disparaître définitivement.

L'épanchement de sérosité se fait également dans les cavités séreuses. On observe l'*hydrothorax simple* ou double, quelquefois l'*ascite*, rarement l'hydropéricarde. Si la mort survient en pleine période d'anasarque, on peut trouver les méninges infiltrées, le cerveau tremblotant et œdémateux (Rendu). Un des dangers inhérents au développement de l'œdème est celui qui résulte de l'infiltration subite ou rapide de la glotte et des replis aryténo-épiglottiques. On a cité des cas de mort par *œdème laryngé* sans autre hydropisie (Trousseau).

Les faits les plus communs sont ceux où l'*albuminurie* et l'*anasarque* se succèdent. Presque toujours, l'albuminurie, ainsi que nous l'avons dit, précède l'anasarque d'un ou deux jours, mais l'*anasarque peut apparaître* aussi avant tout autre signe. Cadet de Gassicourt cite une observation où l'albumine n'apparut dans les urines que trois jours après l'œdème.

Dans les formes moyennes, l'*albuminurie survit à l'anasarque*; l'inverse s'observe exceptionnellement. Voici des chiffres qui le prouvent : à une anasarque de seize jours correspond une albuminurie de dix-huit; à un œdème de quinze jours, une albuminurie de vingt-cinq. D'autres observations établissent une durée de quarante jours pour l'hydropisie, et de soixante pour l'albuminurie. L'écart peut être plus grand encore : seize jours d'anasarque pour cinquante-deux d'albuminurie, quatorze jours d'œdème pour quatre-vingt-deux jours d'albuminurie.

A cette occasion, on peut se demander *si l'anasarque peut exister sans albuminurie*. Cadet de Gassicourt croit que la majeure partie des faits considérés comme des *anasarques isolées* ont trait à des observations où par exception l'œdème avait duré plus longtemps que l'albuminurie. Pour lui les observations auxquelles Sanné fait allusion doivent être ainsi comprises. Cet auteur disait avoir constaté 30 fois l'absence d'albumine sur 124 cas d'anasarque scarlatineuse.

L'*albuminurie s'observe assez fréquemment sans œdème*; dans presque toutes les observations où il en est ainsi, sa durée est courte, et la guérison habituelle, mais il existe aussi des observations qui démontrent que la mort peut survenir, bien que l'anasarque fasse défaut. Dans deux faits où l'œdème manquait, la mort survint à la suite de crises éclamptiques (Cadet de Gassicourt); dans 55 cas d'albuminurie suivis de mort, 9 fois l'anasarque fit défaut (West).

La *quantité d'albumine* constatée dans l'urine varie de 50 centigrammes à 5 grammes *par litre*. Ce dernier chiffre est relativement très élevé, généralement la quantité par litre est de 1 à 2 grammes (Cadet de Gassicourt). Les urines sont assez rares pendant toute la période dangereuse, elles descendent à un demi-litre, à un quart de litre, et même au-dessous.

Lorsque les accidents convulsifs surviennent, il est fréquent de voir les urines très peu abondantes, sinon complètement supprimées. La diminution progressive de l'urine est même un des signes qui doivent faire craindre l'apparition de l'éclampsie.

L'*anurie totale* peut s'observer, elle peut durer plusieurs jours sans que la mort s'ensuive. Cette anurie est presque toujours en rapport avec des lésions diffuses des reins. L'observation de Juhel-Renoy, où les deux reins étaient supprimés pour ainsi dire par l'oblitération complète des artères, est tout à fait exceptionnelle et doit recevoir une interprétation différente.

L'*hématurie* accompagne fréquemment l'albuminurie et ne peut en être facilement séparée. On la voit survenir presque constamment au moment de la période d'état, elle apparaît quelquefois dès les premiers jours et se continue avec ou sans rémission pendant une durée assez longue. Sa présence n'entraîne pas de pronostic fâcheux, car elle a pu persister pendant vingt-cinq et même vingt-sept jours sans qu'il en résultât une aggravation de l'état général (Cadet de Gassicourt). Au moment des crises hématuriques le microscope fait voir dans les urines, en même temps que de nombreux globules rouges parfaitement reconnaissables, des cylindres hyalins ou légèrement granuleux.

L'albuminurie disparaît souvent au bout de vingt à vingt-cinq jours sans retour offensif; on a cité des observations *où la guérison parut définitive* alors que l'albuminurie avait persisté pendant soixante, quatre-vingt-deux jours et même pendant plusieurs mois avec de fréquentes réapparitions dans les années qui suivirent.

De tous les *accidents* qui peuvent à un moment donné compromettre l'existence, pendant l'évolution d'une néphrite scarlatineuse, les plus fréquents sont certainement les *crises éclamptiques*. Comme autres manifestations urémiques, on observe les *vomissements*, la *diarrhée* avec abaissement de température et diminution notable des urines. Cadet de Gassicourt signale aussi le délire.

Les attaques épileptiformes surviennent tantôt d'emblée, tantôt, ainsi que nous l'avons dit, à la suite de l'apparition de l'albuminurie et de quelques troubles de la santé générale, céphalalgie, vomissements, état d'inquiétude.

L'anasarque fait également partie habituelle du cortège de symptômes qui précèdent les convulsions. On voit en même temps l'urine devenir rare, se supprimer tout à fait, puis les convulsions éclatent. Si une première attaque survient sans être suivie d'une seconde dans les vingt-quatre heures, dans le cas de néphrite récente, il y a de grandes chances pour qu'elles ne se reproduisent pas (West), mais, dans les formes graves, on voit les crises se succéder toutes les deux ou trois heures et même empiéter les unes sur les autres.

Lorsque l'intervalle entre deux crises ou deux séries de crises est suffisant pour permettre au malade de trouver du repos et revenir à lui, on peut espérer la guérison; dans le cas contraire, les attaques sont tellement rapprochées que l'intelligence s'obscurcit, l'abattement et la somnolence persistent, le coma survient, et c'est sans avoir repris connaissance que le malade est emporté, à moins qu'il ne succombe brusquement en pleine attaque.

Ainsi, quand l'*éclampsie apparaît*, on doit tout craindre, mais la guérison peut survenir. Rilliet et Barthez donnent une proportion de 10 guérisons sur 15 cas; la statistique de West est déjà moins bonne, 7 sur 12; celle de Cadet de Gassicourt, plus sévère encore, 7 cas de guérison sur 14 cas.

Lorsque les crises apparaissent, le pronostic est donc grave, mais on trouverait une proportion plus élevée de morts, en comparant les observations où sont apparues les convulsions avec celles où l'*anurie* a été constatée, car

presque tous les auteurs ont noté la suppression des urines comme un des symptômes du plus fâcheux augure, le coma pouvant s'installer sans avoir été précédé de convulsions. On sait, d'autre part, que l'éclampsie n'est aussi fréquente dans la néphrite scarlatineuse que parce qu'elle s'observe surtout chez les enfants. L'excitabilité du système nerveux dans le jeune âge expliquerait pour beaucoup d'auteurs l'apparition de cette forme particulière d'urémie. Une seule attaque éclamptique n'a pas de valeur pronostique sérieuse, on a même vu la guérison survenir à la suite de crises répétées, comme cela s'observe dans l'éclampsie puerpérale.

Dans le cours de la néphrite scarlatineuse, au moment où l'anasarque atteint son entier développement, la mort peut survenir par le fait d'épanchements dans les *plèvres*, ou de complications inflammatoires, *pleurésie*, *pneumonie*, *péricardite.* Toutes ces affections sont isolées ou associées; sur une statistique de 57 cas, West en relève 25 où ces complications ont entraîné la mort, avant l'apparition d'attaques éclamptiques.

La *durée* de la néphrite scarlatineuse est variable, elle est de six semaines environ, mais nous avons cité plus haut des observations où l'albuminurie a persisté pendant plusieurs mois. Bartels a pu suivre, pendant dix-huit mois, une néphrite scarlatineuse terminée par la guérison; le malade, revu dix ans après, était bien portant. Il existe aussi des observations où la maladie est passée à l'état chronique.

Nous n'insisterons pas sur ce point déjà traité à propos de l'étiologie et sur lequel nous aurons à revenir au chapitre des atrophies rénales. La scarlatine est désormais classée parmi les maladies qui peuvent entraîner à leur suite les destructions rénales les plus accusées.

On observe parfois des *lésions rétiniennes* au cours de l'albuminurie scarlatineuse, d'une façon exceptionnelle il est vrai (Cadet de Gassicourt). Ces lésions se caractérisent par de l'hyperémie péripapillaire avec aspect œdémateux et grisâtre de la papille; il peut s'y joindre une véritable neuro-rétinite. Habituellement l'amblyopie apparaît tout à coup et disparaît de même, elle semble en rapport avec un œdème passager du fond de l'œil; mais, dans quelques-unes des observations citées par Cadet de Gassicourt, la vision fut compromise et même irrémédiablement perdue.

Enfin, on ne peut passer sous silence l'*hypertrophie du cœur*. Elle est considérée comme à peu près constante par Wagner, Bamberger et Friedlander; toujours précédée par une phase de dilatation, elle porterait sur les deux ventricules. Silbermann et Goodhart n'ont signalé que la dilatation pouvant se terminer, d'après celui-ci, par une crise d'asystolie mortelle. Dans les formes prolongées et chroniques, l'hypertrophie cardiaque ne manque jamais.

Néphrite « a frigore ». — La néphrite à laquelle on a conservé le nom de *néphrite a frigore*, de cause indéterminée, bien que probablement d'origine microbienne, présente une marche un peu plus longue et affecte souvent les allures d'une néphrite chronique au point qu'il est difficile de la distinguer des formes les plus lentes de néphrites.

Cependant il ne faut accepter les observations anciennes qu'avec réserve, car elles sont sujettes à caution. S'appuyant sur les caractères anatomiques

des reins, on a confondu autrefois, sous le nom de *gros rein blanc*, les altérations les plus différentes, en particulier celles qui correspondent aux néphrites subaiguës telles que les gros reins gras et même les reins amyloïdes.

Quoi qu'il en soit, la néphrite *a frigore* présente souvent, comme la néphrite scarlatineuse, un début aigu avec malaise, vomissements, *élévation de température*; souvent aussi apparaît dans les premiers jours une *hématurie* qui peut persister pendant plusieurs semaines, les urines restant troubles, brunâtres, enfumées, tant que la néphrite est franchement inflammatoire. Les malades accusent des douleurs lombaires très violentes ; ces douleurs restent localisées à cette région et ne s'irradient pas en avant et en bas (Rayer). On peut, par la palpation (Lecorché) ou par le procédé bimanuel, constater une augmentation de volume des reins dont l'extrémité inférieure est facile à saisir.

La *marche* est souvent rapide, les urines deviennent rares, restent très foncées, se suppriment quelquefois complètement. On y trouve toujours une *grande quantité de cylindres hyalins et cireux*, des globules blancs en faible proportion et une plus grande quantité de globules rouges. Au moment où les urines présentent cet aspect sombre des *bières fortes*, ou du *bouillon de bœuf*, l'albumine existe toujours en très grande quantité (15, 20, 30 grammes).

Dans les *formes graves*, on voit se succéder dans un court espace de temps l'oligurie, les œdèmes limités à certaines parties du corps et l'anasarque, puis bientôt les accidents convulsifs ou comateux. Chez l'adulte, où cette forme n'est pas rare, il est plus habituel de voir dans les derniers jours l'appétit diminuer, les vomissements apparaître accompagnés ou non de diarrhée; bientôt les malades sont envahis par une torpeur dont ils ne peuvent sortir, ils deviennent indifférents à tout ce qui les entoure, le coma succède sans secousse à cette période apathique traversée quelquefois par de petites attaques ou des ébauches de convulsions, rarement par de véritables crises éclamptiques.

Souvent l'anasarque diminue au moment où les accidents nerveux vont apparaître. L'albuminurie, l'œdème, l'hématurie subissent les mêmes variations que dans la néphrite scarlatineuse, les complications du côté des *séreuses* s'observent également et contribuent pour leur part à précipiter le dénouement.

Les modes de début sont identiques, l'œdème peut être le premier signe de la maladie; quelquefois des accidents nerveux éclatent subitement. Dans ces conditions, il est probable que les premières phases de l'affection ont été méconnues, car les malades se remémorent quelquefois avec difficulté la période du début donnant souvent lieu à des symptômes généraux moins prononcés que ceux qui accompagnent les inflammations les plus banales, comme les simples angines par exemple. Il est impossible de fixer alors l'époque à laquelle remonte la néphrite d'autant qu'elle est susceptible de guérison momentanée et que les rémissions peuvent être longues.

Au moment de la convalescence, la peau de sèche qu'elle était devient humide et se couvre de sueurs ; des émissions d'urines très abondantes indiquent que le rein est libéré ; mais l'observation démontre que dans cette néphrite, comme dans la néphrite scarlatineuse, la guérison n'est souvent que transitoire. Bartels cite cependant l'observation d'un aubergiste de 40 ans qui, pour une néphrite consécutive à un refroidissement, dut conserver le lit pendant un an et dont la guérison fut complète.

Mais il est tout aussi fréquent de voir des malades paraissant complètement rétablis, après avoir présenté les signes de la néphrite la plus grave, revenir

quelques mois après à l'hôpital pour y mourir en pleine période d'anasarque
Dans les cas où une néphrite passe ainsi à l'état chronique, c'est-à-dire franchit la période aiguë, elle offre toujours à peu près la même physionomie, mais avec des variations qu'il convient d'indiquer.

Marche et terminaisons des néphrites subaiguës. Passage à l'état chronique. — Lorsque les néphrites subaiguës se prolongent, leur symptomatologie se confond avec celle du groupe décrit autrefois sous le nom de *néphrite parenchymateuse chronique*, *néphrites mixtes diffuses* de Dieulafoy. A cet égard, il faut tenir peu de compte des observations dont parle Bartels et qu'il suppose dépendre de la tuberculose, de la scrofule et des suppurations. Il sait sans doute et il affirme que ces maladies cachectisantes ont une influence plus directe encore sur la production de la dégénérescence amyloïde; aussi, sans nier le rôle possible de ces maladies dans le développement des néphrites subaiguës ou chroniques, avec les réserves que nous avons formulées à propos de l'étiologie, devons-nous rappeler que la plupart des observations anciennes, intitulées *néphrite parenchymateuse avec gros rein blanc*, relèvent de cette dégénérescence et se distinguent par conséquent des néphrites chroniques.

Les autres observations de Bartels se rapportent en grande partie, soit à la néphrite *a frigore*, soit à la *néphrite paludéenne*. La néphrite *a frigore* est certainement indépendante de toute lésion amyloïde; elle présente au contraire, au point de vue de ses formes anatomiques et de son évolution, de nombreux points de contact avec la néphrite paludéenne, la néphrite scarlatineuse et la *néphrite syphilitique* dont il sera question plus loin.

Ces réserves faites, on peut dire que l'affirmation de Bartels sur le *début insidieux* de la néphrite subaiguë est quelque peu exagérée. Ce qui constitue la règle pour la dégénérescence amyloïde est moins exact pour les néphrites évoluant en dehors des cachexies; on retrouve presque toujours à leur origine un début assez brusque, tout au moins pour la néphrite scarlatineuse, quant à la néphrite paludéenne et la néphrite *a frigore* elles s'installent quelquefois sans période aiguë proprement dite à l'insu des malades.

Dans ces conditions, le premier symptôme qui frappe leur attention est l'*œdème* : œdème des jambes qui rend à la fin de la journée la marche lourde; œdème des yeux, de la conjonctive et de la face, perçu le matin, disparaissant vers le milieu de la journée. A ce moment, les urines sont peu abondantes et toujours albumineuses. Si l'examen en eût été fait un certain temps auparavant, et que le malade, averti par quelque malaise, se fût inquiété de son état, il est certain que l'albuminurie aurait été en réalité le premier signe reconnu.

Une fois l'anasarque constituée, elle subit des phases d'augment et de retrait qui coïncident toujours, d'après Bartels et Rehder, avec la diminution ou au contraire l'augmentation des urines. Dans beaucoup d'observations, on signale la persistance de l'anasarque pendant des mois avec des variations insignifiantes; dans les dernières périodes de l'affection rénale ou au moment de ses recrudescences on voit l'œdème envahir la paroi abdominale, la région lombaire, dissimuler un épanchement ascitique, et, en dehors même de toute inflammation des séreuses, donner lieu à l'hydrothorax et l'hydropéricarde.

Le gonflement considérable des jambes et des cuisses, l'épanchement de sérosité dans le genou peut être un obstacle à la marche; de plus, l'infiltration

énorme du scrotum et de la verge compliquée de balanoposthite, met un véritable obstacle à l'émission des urines. Si la distension de la peau est trop forte, des excoriations apparaissent surtout à la partie interne des jambes, des cuisses et des parois abdominales. Les *lymphangites*, les *érysipèles*, les *phlegmons* simples ou *gangreneux* en sont quelquefois la conséquence et mettent un terme à une situation pénible qui aurait pu se prolonger.

Mais il s'en faut que l'œdème ait toujours cette marche progressivement envahissante. Il est souvent modéré jusqu'à la fin de la maladie, il peut même disparaître, la néphrite continuant à évoluer.

Bartels cite trois observations curieuses appartenant à des malades de dix-huit, vingt et trente ans : tous trois restèrent hydropiques *pendant des années*. Chez aucun d'eux il n'y eut trace d'œdème une fois l'hydropisie disparue. Tous trois survécurent à la disparition de leur hydropisie, l'un pendant *deux ans*, un autre pendant *trois ans*; l'un d'eux mourut de péricardite pendant un voyage, le second, après guérison apparente, travailla pendant deux ans dans une fonderie de fer et mourut de pneumonie. Le troisième, trop faible pour reprendre une occupation, succomba d'accidents urémiques *un an* après que l'anasarque eut complètement cessé.

Urines. — Les *urines* sont, pendant presque toute la durée de la maladie, diminuées de quantité, surtout dans les premières périodes et vers la fin, où elles se raréfient de plus en plus. Dans l'intervalle, leur volume peut présenter d'assez grandes oscillations : très rares un jour, beaucoup plus abondantes le lendemain, tantôt foncées, très mousseuses, chargées d'albumine, contenant du sang et des cylindres en quantité[1] au moment des recrudescences, avec une densité élevée en rapport avec la quantité *relativement* considérable d'urée, d'acide urique, de sels et d'albumine qu'elles contiennent; tantôt, au moment des rémissions, assez abondantes, dépassant 1500 grammes, presque limpides, claires, d'une densité inférieure à la normale, par suite de la faible proportion d'albumine et de l'augmentation de l'eau qui compense outre mesure la proportion plus grande d'urée; mais l'urée et les sels sont toujours en moindre proportion qu'à l'état normal.

A mesure que la maladie fait des progrès, on voit les urines diminuer, quelquefois se tarir presque complètement, descendre au-dessous de 100 grammes et remonter le lendemain à 200 ou 300. Plus fréquemment on assiste à la descente par échelons de la courbe urinaire. Lorsque les urines ne dépassent pas 300 à 500 grammes par jour et que cet état se prolonge pendant plusieurs semaines, il est exceptionnel de voir une pareille situation s'améliorer, elle comporte toujours un pronostic des plus sérieux. Le malade peut résister encore pendant quelque temps, mais il est certain que la glande fonctionne d'une façon très défectueuse et l'on peut attendre d'un jour à l'autre l'apparition des accidents urémiques, à moins qu'une complication ou une maladie intercurrente ne précipite le dénouement.

La *quantité d'urée*, nous parlons de la quantité absolue, est d'autant plus grande que les urines sont plus abondantes ; la courbe de l'urée coïncide avec

(1) Pour la formation des cylindres et leur valeur, voir CORNIL et BRAULT. *Études sur la pathologie du rein*, chap. II, p. 51, 1884. — BARD. *Lyon méd.*, 1896. — PÉHU, *Valeur des cylindres urinaires comme diagnostic et pronostic des maladies rénales*. Th. Lyon, 1899.

celle de l'urine. Dans le cas où les malades s'alimentent peu et présentent des troubles digestifs, vomissements et diarrhée, le taux de l'urée est encore moins considérable ; mais quand la courbe se maintient pendant plusieurs semaines au-dessous de 10 grammes avec une alimentation suffisante soit exclusivement lactée à trois litres par jour, soit mitigée par l'addition de quelques aliments, sa signification est aussi fâcheuse que celle de la diminution des urines.

La *courbe* de l'urée, celle de l'urine et celle de l'œdème, se superposent en

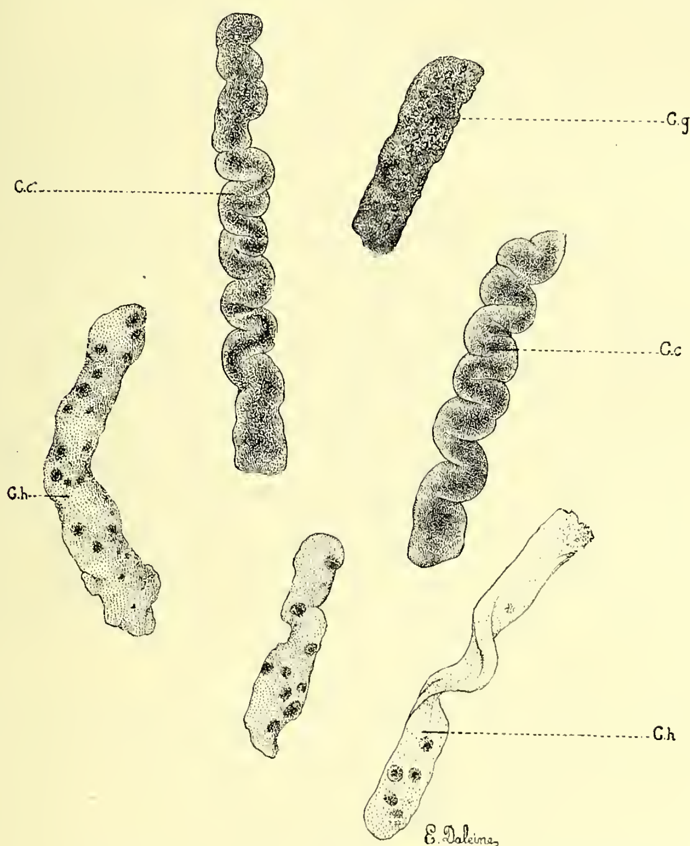


Fig. 29. — Cylindres *C.c*, *C.c*, cylindres colloïdes, cireux, vitreux, réfringents et rigides.

C.h, *C.h*, cylindres beaucoup plus clairs, légèrement grenus, chargés de cellules lymphatiques. Sur la droite de la figure, se trouve un cylindre hyalin plus souple qui s'est déformé en se repliant.

C.g, cylindre grenu, sombre, contenant de fines gouttelettes graisseuses.

On trouve quelquefois aussi des cylindres formés de cellules cubiques rappelant la disposition du revêtement épithélial de la branche descendante de l'anse de Henle. Avec les cylindres, les dépôts urinaires contiennent toujours des débris de cellules, des cellules lymphatiques en assez grande quantité et des globules rouges au moment des rechutes.

général. Il n'en est pas de même de la proportion *d'albumine*. Des urines rares et brunes contiennent toujours, on le sait, une forte proportion d'albumine ; mais, ainsi que le faisait déjà remarquer Rayer, des urines peuvent être absolument limpides, abondantes, et renfermer une quantité d'albumine plus considérable encore. La *quantité* d'albumine n'a donc pas de valeur pronostique absolue. Dans les périodes de rémission lorsque l'urée est facilement éliminée et les urines abondantes, l'albumine est souvent en proportion notable.

C'est surtout pendant la période moyenne de la maladie que le taux de l'albumine a peu d'importance au point de vue pronostique.

Avec des chiffres de 3 et 4 grammes dans les vingt-quatre heures, il convient toujours de réserver son jugement, mais, si les autres signes manquent, ne pas s'alarmer outre mesure. D'autre part, on a vu dans une période de quinze jours ou trois semaines l'albumine tomber de 8 à 10 grammes à 0,50, 0,30 centigrammes par jour. Quelquefois même elle disparaît complètement; cette interruption n'est jamais de longue durée d'ailleurs, bientôt le chiffre remonte, indiquant un retour offensif de la maladie.

En tout cas, si la *quantité* quotidienne d'albumine a peu de valeur, la *persistance* de l'albuminurie a par elle seule une grande importance au point de vue pronostique. Il est impossible de dire qu'une néphrite est guérie, et que toute crainte pour l'avenir est dissipée, du moment où l'albumine persiste.

En voici une observation très nette : Un malade suivi pendant plusieurs années présenta maintes fois des poussées œdémateuses accompagnées d'albumine dans les urines, cette albuminurie variait entre 3 et 5 grammes par jour. Après un repos de cinq à six semaines, le chiffre de l'albumine descendait à 1 gramme, 0,50 centigrammes, 0,20 centigrammes, sans disparaître complètement. Ces rechutes se reproduisirent ainsi plusieurs fois dans l'espace de quatre ans, le chiffre de l'albumine ne fut jamais très élevé et souvent n'atteignit pas 3 grammes dans les vingt-quatre heures. Sous l'influence d'un régime alimentaire convenable, l'amélioration se fit chaque fois sentir, l'albumine diminua notablement. A la dernière rechute des accidents pulmonaires survinrent, le cœur faiblit et le malade fut emporté. Les reins étaient de moyen volume, mais déjà un peu atrophiés. Pendant tous ces séjours à l'hôpital, l'appétit fut excellent, l'état général bon, mais, sachant la gravité de l'affection dont il était atteint, le malade venait de lui-même prendre du repos quand il se sentait fatigué. L'étiologie de cette néphrite ne put être déterminée.

Des exemples de ce genre sont loin d'être rares, et en tout cas fort instructifs. Ils permettent d'accepter mais avec réserve l'idée défendue par Cuffer et Gastou [1] de l'existence de *néphrites partielles*. Les malades dont ils parlent ont toujours présenté une quantité presque invariable d'albumine oscillant dans des limites assez faibles, atteignant souvent 3 et 4 grammes par jour. Ces malades furent à différentes reprises soumis au régime lacté sans que le taux quotidien de l'albumine s'en ressentît. Le dégoût éprouvé par eux pour la *diète lactée* permit de leur prescrire une alimentation mixte, à l'exclusion des aliments qui auraient pu leur être nuisibles. Malgré ce changement de régime, l'état général resta satisfaisant et l'albuminurie n'augmenta pas. Nous avons pu cependant observer par la suite un des malades auxquels il est fait allusion dans ce mémoire et qui mourut d'urémie.

Donc, avant de se prononcer complètement sur ces faits, il convient d'attendre, d'autant plus que les observations de guérison apparente dont Bartels nous a laissé la relation donnent à réfléchir. Elles ajoutent encore une certaine valeur aux réserves que nous venons de faire puisqu'on avait pu assister,

[1] P. Cuffer et P. Gastou. Des néphrites partielles. Valeur diagnostique et pronostique de la persistance d'un taux fixe, irréductible d'albumine dans les urines. *Revue de méd.*, 1891.

quelques années auparavant, aux premières périodes du mal et à la disparition de l'anasarque. Bartels en tire déjà une conclusion très importante au point de vue doctrinal.

Chez un certain nombre de malades atteints de néphrite subaiguë, l'hydropisie, après avoir *duré plusieurs années*, finit par disparaître; la quantité d'urine augmente, elle est pâle, son *poids spécifique* est peu élevé et n'arrive jamais, même passagèrement, à atteindre la normale; elle contient toujours de l'albumine, bien qu'en *faible quantité*, et une certaine quantité de cylindres. En même temps on peut constater les signes de l'*hypertrophie du cœur gauche*. Ces malades, une fois leur anasarque disparue, peuvent reprendre de l'embonpoint et des forces, mais leur face reste pâle, leur peau manque de ton, et *tôt ou tard, au bout de plusieurs années*, on voit survenir des troubles du côté du cœur, ou des accidents urémiques, dyspepsie, vomissements, névralgies, crampes, etc.

C'est à ces formes que Bartels donne le nom d'*atrophie secondaire*; l'autopsie démontre, en effet, que les reins sont diminués de volume. Il est bon de remarquer que l'observation la plus démonstrative qu'il en donne appartient à un *paludéen*.

Ces observations sont d'une interprétation facile si l'on veut mettre l'ancienne dichotomie de côté ; ce sont des exemples de néphrite chronique aboutissant, au bout de plusieurs années, à une diminution de volume de l'organe. Un point nettement établi par les observations précédentes, c'est la conservation parfaite de la santé pendant plusieurs années chez des malades dont l'albumine oscilla dans les proportions de 5 à 6 grammes par jour, les urines contenant ou non des cylindres.

Dans les premiers temps de leur affection, les malades ne présentent pas l'anémie particulière aux néphrites chroniques invétérées, quelquefois même ils ne ressentent pas la fatigue, et conservent leur activité avec un appétit très soutenu.

Ni l'exercice violent, ni l'alimentation carnée, ne paraissent modifier la marche de la maladie ; le régime lacté n'a pas d'influence favorable sur la teneur de l'urine en albumine. Ces faits indiquent que dans l'évolution des néphrites comme dans la cirrhose du foie, il existe une *période d'équilibre* ou *de tolérance* pendant laquelle la maladie se dissimule. Elle peut même passer presque complètement inaperçue lorsque l'albumine vient à disparaître. Parmi les malades de cette catégorie, il en est un certain nombre qui sont avertis d'un trouble assez sérieux de leur santé par l'apparition de symptômes dont ils ignorent la signification tels que céphalée à type hémicrânien, dyspnée d'effort, palpitations, pollakiurie nocturne et l'ensemble des signes réunis par Dieulafoy dans un groupement qui marque souvent le prélude des néphrites invétérées.

Perméabilité rénale. — La recherche de la perméabilité rénale appliquée aux néphrites subaiguës, surtout dans leurs premières périodes, a donné des résultats contradictoires, on pourrait dire paradoxaux. Bard, ayant remarqué la perméabilité exagérée au bleu de méthylène franchissant le rein en forte proportion dès la première demi-heure, en déduit que le *filtre est percé* et en tire cette conclusion que, dans les néphrites aiguës et subaiguës, qu'il appelle parenchymateuses, la dyscrasie est bien plus facilement expliquée par la déperdition albumineuse que par la rétention toxique des produits.

A cela, l'observation nous montre que dans les néphrites aiguës (scarlatine, froid, etc.), les malades sont assez souvent emportés par des troubles urémiques et, en ce qui concerne la filtrabilité du rein, que la glande est beaucoup moins perméable à l'eau, diminuant dans des proportions considérables en même temps que la plupart des extractifs, lorsque le malade est en imminence d'urémie.

Nous renvoyons pour plus de détails au chapitre V et tout en signalant une fois de plus l'intérêt des recherches entreprises sur la *perméabilité expérimentale*, nous devons rester sur cette observation clinique que le rein devient imperméable aux substances qu'il doit physiologiquement éliminer.

Lactescence. — On a signalé dans le cours des néphrites un état très particulier du sérum qui deviendrait opalin et lactescent (Widal et Sicard) [1]. Castaigne [2] a montré que ce signe n'était réel que pour les néphrites aiguës et subaiguës, qu'il manquait, sauf exception, dans les atrophies rénales.

Il est exact, d'autre part, que la lactescence peut faire défaut lorsque l'albumine existe en assez forte proportion. C'est toutefois dans les circonstances où l'albuminurie est très accusée que le phénomène se produit, comme l'a indiqué en particulier Jousset [3] à propos de deux observations de dégénérescence amyloïde.

Pour Jousset, à moins de s'adresser à certaines espèces animales, ou de prélever le sang en pleine période digestive, la lactescence est toujours un *symptôme pathologique* absolument indépendant du mode d'alimentation.

Mais elle s'observe assez fréquemment dans certaines infections : chez les *typhiques*, elle a été constatée 27 fois, chez les *pneumoniques* 2 fois, chez les *tuberculeux*, présentant ou non de l'albumine, 9 fois, et même, à l'état d'opalescence, chez les asystoliques avec albuminurie faible, 8 fois. Par contre elle a fait défaut dans 15 cas de *rhumatisme articulaire* aigu et 35 cas de *grippe*.

Mais elle se produit aussi dans la diphtérie, dans *l'infection charbonneuse* (Leroy des Barres et Weinberg), avec une persistance de trois mois; de même chez les animaux immunisés contre la diphtérie et le streptocoque ainsi que dans les infections expérimentales par le *proteus vulgaris* (Achard, Jousset) et par le muguet (Roger, Noisette, Jousset).

Donc le phénomène ne saurait permettre de faire, en cas de doute, le diagnostic de néphrite. Quant à sa signification il est impossible de la fixer actuellement. Ce que l'on peut affirmer c'est qu'il ne s'agit pas d'une émulsion de granulations albumineuses, mais de corps gras ou voisins de la graisse, solubles dans un mélange d'alcool et d'éther. Comparant les résultats obtenus pour l'étude des sérums à ceux qu'il a constatés dans certains liquides pathologiques, Jousset conclut qu'il doit y avoir, dans tous les cas où le phénomène se produit, une *désintégration cellulaire* plus ou moins forte avec *cytolyse*.

Dans les néphrites prolongées passant à la chronicité, les *fonctions digestives* sont presque toujours perverties, l'appétit est diminué ou nul, la langue fréquemment couverte d'un enduit épais avec haleine fétide, des vomissements et de la diarrhée surviennent par périodes. D'après Bartels, ces symptômes ne

(1) Widal et Sicard. *Presse méd.*, 1896.
(2) Castaigne. *Arch. gén. de méd.*, 1897.
(3) Jousset. Des humeurs opalescentes de l'organisme. Paris, 1901.

dépendraient pas de véritables troubles urémiques, il les croit surtout fréquents quand l'anasarque est très prononcée et sous la dépendance d'une infiltration œdémateuse des parois de l'estomac et de l'intestin. Mais, comme plus loin il décrit des ulcérations avec dysenterie, il semble probable qu'il a méconnu des lésions urémiques, certainement aussi les altérations de l'entérite amyloïde.

Les malades présentent cependant, à mesure que la maladie progresse, des troubles très marqués du côté des voies digestives, leur appétit, toujours languissant, explique en partie leur teint pâle et blafard. Tout contribue à augmenter cet état de cachexie. La peau, presque toujours infiltrée, reste sèche et ne fonctionne pas, on n'y voit jamais paraître ni transpiration ni sueurs.

De plus, dit Bartels, les malades éprouvent des déperditions d'albumine énormes. Il en est qui éliminent 10, 15, 17 grammes d'albumine par jour, les chiffres de 25, 30, 32 grammes ont été atteints.

Lecorché et Talamon n'acceptent pas que la cachexie puisse être expliquée par les pertes en albumine, car d'après eux la *déperdition albumineuse* est beaucoup moins considérable dans les néphrites chroniques que dans les inflammations des séreuses (ascite en particulier) nécessitant des ponctions répétées. D'ailleurs, chez les malades dont l'œdème est permanent, les échanges nutritifs doivent être singulièrement ralentis, expliquant aussi pour une part l'état de consomption dans lequel on les trouve.

Les *accidents urémiques* sont, comme on le sait, moins fréquemment observés dans ces néphrites que dans les formes lentes.

Les inflammations des séreuses, *pleurésie*, *péricardite* simple ou suppurée, *péritonite* avec ascite, la *pneumonie*, les complications du côté de la peau, *érysipèle*, *abcès*, *phlegmons*, *parotidites* sont les causes habituelles de la mort. L'extension simple de l'hydropisie peut amener les mêmes résultats.

L'infiltration lente chronique et progressive du poumon avec bronchites mobiles ou tenaces est une des complications les plus fréquentes. Cette terminaison peut survenir vers la fin de la maladie dans les néphrites où l'anasarque est faible et même n'a jamais paru. En même temps on remarque que le cœur et le pouls sont mous et sans énergie.

Cependant, dans les observations d'*atrophie secondaire* de Bartels l'hypertrophie du cœur est signalée et nous avons pu constater dans un très grand nombre d'observations que le cœur était volumineux et le pouls soutenu [1]. L'hypertrophie est la règle dans les formes prolongées et chroniques, quel que soit le volume du rein.

Toujours est-il que l'œdème du poumon, après avoir oscillé quelque peu, se fixe dans certaines parties et devient permanent; des *crises dyspnéiques* apparaissent la nuit, l'examen urinaire, tout en montrant une proportion peu élevée d'albumine, révèle son augmentation correspondant à l'apparition des troubles cardiaques. Le pouls ne se relève pas et, après quelques alternatives d'amélioration, où l'on pense que le malade va pouvoir lutter, les accidents se précipitent et la mort survient par *asystolie*.

En pareille circonstance, on trouve le cœur globuleux, les deux ventricules

[1] A. Brault. Classif. clin. des néphrites. *Congr. de Moscou* et *Presse méd.*, 1897.

dilatés, le gauche à la fois hypertrophié et dilaté d'une façon très manifeste, les reins grisâtres légèrement chagrinés avec un commencement d'atrophie. Il est probable que dans ces conditions le cœur n'a pu continuer la lutte et s'hypertrophier, comme cela est de règle dans les atrophies lentes du rein. Cette dilatation terminale du cœur a été signalée, comme nous l'avons dit, à propos de la néphrite scarlatineuse. Lecorché et Talamon la considèrent comme fréquente dans les néphrites à évolution rapide, on la retrouve aussi dans les formes plus lentes.



Fig. 50. — Néphrite subaiguë avec lésions très marquées au niveau des glomérules. Hypertrophie de l'appareil glomérulaire.

Gl, *Gl*, *Gl*, glomérules altérés.

Ca, *Ca*, *Ca*, prolifération considérable des cellules de la capsule de Bowmann, disposées en couches concentriques, arrivant au contact du bouquet vasculaire dont elles ne sont séparées que par une simple fente ménagée en blanc.

T, *d*, tube contourné dilaté rempli de cellules lymphatiques et de globules rouges.

C, cylindre dans un tube coupé en long. Sur la partie gauche de la figure, deux tubes renferment des cylindres sectionnés en travers.

En ce point, les cellules des tubes contournés contiennent peu de graisse; les artères *A*, *A*, *A* sont saines, le tissu conjonctif épaissi.

Caractères anatomiques et pathogénie. — On comprendra, d'après ce que nous avons dit des néphrites en général et des anciennes classifications anatomiques, qu'on ne doit pas s'attendre à trouver aux autopsies des lésions rappelant la description schématique du *gros rein blanc*.

Bartels décrit un rein très augmenté de volume, de consistance pâteuse et de coloration jaunâtre qui semble appartenir beaucoup plus à la dégénérescence amyloïde qu'aux néphrites subaiguës et chroniques et qu'il est difficile d'utiliser aujourd'hui pour l'étude de ces formes d'inflammation rénale. Quant à la figure reproduite dans les leçons de Charcot d'après Bright, considérée comme caractéristique de la néphrite parenchymateuse, elle pourrait tout aussi bien servir à représenter la disposition la plus commune de la dégénérescence amyloide.

Une des formes anatomiques les plus pures de la néphrite subaiguë appartient à la néphrite scarlatineuse, qui affecte la disposition d'une inflammation prédominante sur les glomérules. On a distingué plusieurs variétés de cette néphrite à l'œil nu. Leichtenstern signale un type d'hyperémie diffuse, un type anémique, et un type hémorragique qui se rapproche, par certains côtés, du gros rein mou hémorragique de Friedlander.

Les variétés *hyperémiques* et *hémorragiques* se rencontrent dans les néphrites à évolution très rapide. Pour peu que la néphrite se prolonge, le rein trouvé à l'autopsie est presque toujours volumineux, *blanc grisâtre* ou complètement *blanc*, quelquefois un peu *jaunâtre*, et se décortique avec beaucoup de facilité. A travers la capsule on distingue de petites taches opaques, tantôt crayeuses,

tantôt jaunâtres, avec des pinceaux vasculaires et des points ecchymotiques. Cette disposition se retrouve sur une section du rein, avec cette différence que les taches paraissent allongées ou sinueuses, au lieu d'être arrondies. Elles correspondent à la coupe de tubes contournés, dont le revêtement épithélial est complètement modifié et la cavité remplie par des produits d'exsudation divers.

Sur des coupes faites perpendiculairement à la direction des irradiations médullaires, on retrouve la topographie générale des lobules rénaux avec les irradiations au centre et les glomérules à la périphérie. Mais, ce qui attire le plus l'attention, c'est la *dimension insolite* et l'*aspect réfringent* des glomérules, qui ont doublé et triplé de volume.

Colberg, un des premiers, d'après Bartels, aurait constaté cette *hypertrophie si remarquable de l'appareil glomérulaire*. La capsule de Bowmann est épaissie, comme dédoublée; de sa partie externe partent de fins tractus qui se continuent avec des faisceaux fibreux dispersés dans le labyrinthe. Entre la partie interne de la capsule et le glomérule, on observe des cellules disposées sur plusieurs rangs provenant de la multiplication des cellules de la capsule de Bowmann. Dans les dédoublements de celle-ci on retrouve les mêmes éléments.



FIG. 51. — Obj. D. ocul. 4 Zeiss.
Prolifération des cellules de la capsule de Bowmann dont les assises arrivent au contact du glomérule notablement hypertrophié. Les anses vasculaires sont oblitérées en partie.

Du côté du glomérule, la *couche péri-vasculaire* a poussé des prolongements qui se mettent en contact avec ceux de la capsule, et bientôt la cavité glomérulaire se trouve comblée par des amas cellulaires toujours faciles à distinguer du glomérule lui-même. A son niveau, les anses sont en partie oblitérées, et les capillaires beaucoup moins perméables au sang. Dans certains glomérules on trouve peu de noyaux.

En même temps que ces lésions se développent, les *tubes contournés* se dilatent, ils sont remplis par des produits d'exsudation, des débris cellulaires et quelques globules blancs. Les cellules de revêtement sont abrasées, d'autres contiennent de la graisse, quelques-unes sont presque normales.

Les *artères* afférentes et efférentes, dans leur portion attenante aux glomérules altérés, sont souvent le siège d'une inflammation qui les a partiellement épaissies. Sur ces artérioles s'appuient des tractus fins de tissu conjonctif allant d'un glomérule à l'autre, reliant entre elles les plaques fibreuses disséminées dans

le labyrinthe et les bandelettes développées autour des capsules de Bowmann.

Les *tubes droits et collecteurs* sont relativement sains. Beaucoup d'entre eux contiennent des cylindres opaques, cireux, se colorant vivement par les principaux réactifs.

Les *tubuli contorti* renferment des exsudations plus ou moins denses et compactes. On peut rencontrer dans leur cavité toutes les variétés de cylindres en voie de formation ; quelquefois on y trouve seulement un léger réticulum englobant des débris cellulaires, des éléments du sang, ou de grosses cellules lymphatiques infiltrées de graisse.

Il est assez difficile de dire exactement dans quel ordre se sont succédé les lésions, mais il est certain que celles des glomérules l'emportent à un moment donné sur les autres. On comprend, d'après cela, la diminution progressive des urines et l'anurie presque absolue qui est notée dans beaucoup d'observations. Presque tous ces faits se compliquent d'ailleurs d'hydropisie.



Fig. 52. — Multiplication des cellules de la couche rameuse périvasculaire du glomérule *c, c, c*, reconnaissables à leurs formes en raquette et la situation excentrique de leur noyau. B. capsule de Bowmann.

Cette figure a été reproduite d'après une glomérulonéphrite beaucoup moins avancée que celle de la figure 51 pour permettre de voir les modifications du glomérule avant l'agglutination complète des anses vasculaires et leur oblitération.

Si les lésions des glomérules sont en pleine activité au moment où les malades meurent, les altérations des tubes sont assez marquées aussi pour qu'on doive en tenir compte. Ainsi se trouvent réalisées les deux conditions les plus favorables à l'apparition des phénomènes urémiques : d'un côté, la suppression de la partie aqueuse de l'urine; de l'autre, la non-élimination des matériaux extractifs et des poisons retenus dans le sang.

La néphrite glomérulaire, dans toutes les maladies où elle a été rencontrée, s'est toujours traduite cliniquement par une évolution rapide. Nous l'avons observée avec cette allure dans la scarlatine, dans la néphrite *a frigore*, dans la syphilis. Sous une forme un peu différente Kelsch et Kiener l'ont décrite dans l'impaludisme et l'alcoolisme invétéré, et nous savons que Klebs, Langhans et la plupart des auteurs allemands, l'ont retrouvée dans les mêmes maladies.

A côté de ces lésions si prédominantes au niveau des glomérules, on rencontre d'autres types anatomiques plus rares, mais rapides également dans leur évolution. Telle cette observation de Cornil, où presque toutes les cellules présentaient l'état cavitaire, alors que les glomérules étaient relativement moins altérés. Quand la néphrite se généralise à toute la glande, les altérations des épithéliums s'accentuent et le dépôt de graisse augmente à leur intérieur. Ces modi-

fications épithéliales dépendent beaucoup plus d'une désintégration sur place des cellules des tubes contournés, que du rétrécissement progressif des vaisseaux.

Il est enfin d'autres néphrites où les glomérules ne sont pas atteints au même degré, les uns paraissant entièrement normaux, tandis que d'autres présentent déjà des lésions manifestes, quelques-uns même sont indurés. Les reins sont *volumineux*, blanc jaunâtre ou blanc grisâtre, quelquefois parsemés de *granulations*. Ils peuvent être aussi légèrement diminués de volume, ou même en voie d'*atrophie* avec une coloration gris rosé. Ce sont là des variétés d'aspect qui appartiennent, la première à la néphrite *a frigore*, la seconde à cette même maladie et à la scarlatine, la troisième bien plus souvent à la néphrite paludéenne, ainsi que l'ont observé Bartels, Kelsch et Kiener; peut-être aussi à d'autres maladies dont l'influence est encore mal déterminée.

Les granulations, qu'il ne faut pas confondre avec les taches, ne sont pas de dimensions régulières, les unes sont grosses, d'autres à peine apparentes et visibles seulement à la loupe. Elles sont quelquefois entourées par une zone dont la couleur tranche sur celle de la granulation, et qui paraît plus rouge ou gris rosé lorsqu'elle contient des vaisseaux dilatés. Les granulations auxquelles Kelsch et Kiener ont donné une signification toute spéciale paraissent simplement constituées par des tubes qui ont conservé leurs dimensions habituelles ou qui sont dilatés, tandis que les parties périphériques sont en retrait; on y trouve des tubes rares, petits, et comme perdus au sein du tissu conjonctif.

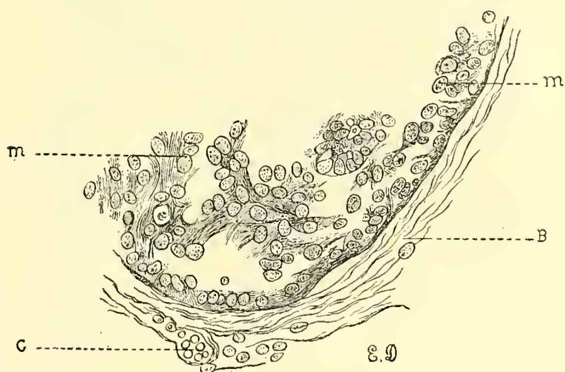


Fig. 55. — Détail des lésions de la capsule dans les néphrites subaiguës avec prédominance des lésions glomérulaires (Cornil et Brault).

B, capsule de Bowmann épaissie dont les feuillets dédoublés se mélangent aux fibrilles du tissu conjonctif voisin.

c, capillaire.

m, *m*, masses de cellules proliférées formant un grand nombre de couches entre la capsule et le glomérule.

On accepte, en général, que le tissu conjonctif comprime les granulations en se rétractant, et qu'il les énuclée pour ainsi dire. Cependant, on peut remarquer que dans les néphrites chroniques comme dans les cirrhoses du foie les granulations paraissent souples, élastiques, et nullement comprimées.

A notre avis *la granulation* doit être considérée comme une portion saine ou légèrement modifiée de la glande, *au voisinage* de laquelle des régions assez étendues ont été détruites et en grande partie résorbées; d'où l'affaissement et l'effondrement de ces régions consécutifs à leur résorption et la saillie apparente des parties saines. Le résultat est d'ailleurs le même que s'il y avait énucléation, mais l'explication du phénomène différente. Le tissu conjonctif qui avoisine les granulations est tantôt mince, tantôt très épais, suivant que l'irritation portée sur lui a été plus ou moins vive et plus ou moins durable, c'est parfois le seul élément qui subsiste, tous les autres ayant disparu dans le territoire qu'il occupe lui-même. Chauffard assimile les granulations à de véritables hypertrophies compensatrices et les rapproche des hypertrophies

lobulaires du foie. Nous reviendrons sur cette question à propos des atrophies rénales (voir chap. XIV).

Dans les néphrites subaiguës, les granulations sont parfois à peine visibles, malgré le développement exagéré du tissu conjonctif, et l'atrophie notable de l'organe.

Bartels avait déjà signalé l'hypertrophie du tissu fibreux en dehors du petit rein contracté. C'est, en effet, une altération fréquente au cours des néphrites que nous étudions, le rein conservant sa forme et ses dimensions, malgré que la substance corticale paraisse légèrement amoindrie. Cependant, son volume et son poids sont sensiblement les mêmes, l'augmentation du tissu fibreux arrivant à compenser l'atrophie de l'organe du côté de la partie glandulaire. Mais il n'y a pas de balancement véritable entre ces deux processus, ils n'évoluent certainement pas en sens inverse l'un de l'autre. C'est pourquoi on ne peut soutenir que le tissu conjonctif comble les vides, pas plus qu'il n'est possible d'admettre ou de démontrer que c'est par lui que la glande comprimée s'atrophie. Son épaississement présente donc, comme nous l'avons maintes fois répété, une disposition anatomique de détail sans aucune importance au point de vue de la marche de l'affection. Qu'il y ait plus ou moins de tissu fibreux dans le labyrinthe, autour des glomérules, cela importe peu si les tubes contournés et les glomérules présentent des lésions minimes et suffisent à la sécrétion urinaire.

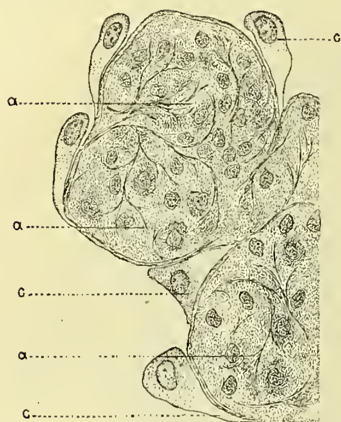


Fig. 54. — Détail des lésions du glomérule dans les néphrites subaiguës avec prédominance des lésions glomérulaires.

La figure représente la section transversale de trois ou quatre anses volumineuses et oblitérées, *a*, *a*, *a*.

Le double contour des anses est encore très net, mais elles ne sont plus perméables. La cavité des capillaires est remplacée par une substance grenue fibroïde se colorant en rose par le carmin; des cellules assez nombreuses à protoplasma distinct sont disséminées dans ces masses.

c, *c*, *c*, cellules de la membrane périvasculaire accolées à la paroi des vaisseaux, reconnaissables à leur forme singulière et à leur réfringence.

Les observations dans lesquelles le rein est très nettement diminué de volume n'appartiennent pas aux néphrites dont la description précédente montre la physionomie générale. On a déjà compris que presque toujours la néphrite scarlatineuse et la néphrite *a frigore* correspondent anatomiquement à des reins d'un *volume supérieur* au volume normal, et que la condition la plus importante de l'atrophie rénale étant la *durée* de la néphrite, c'est plus particulièrement dans les maladies dont l'action se prolonge et se répète qu'elle sera observée.

A cet égard, la manière de voir de Bartels, de Kelsch et Kiener mérite de prendre créance. Ces auteurs ont publié nombre d'observations de *néphrite paludéenne* où la diminution de volume du rein avec ou sans hypertrophie du cœur fut constatée à l'autopsie. Nous avons ainsi l'exemple d'une maladie dont l'action n'est pas continue, mais qui procède par poussées parfois violentes, à la suite desquelles une partie de l'organe disparaît ou s'effondre. On peut soutenir la même thèse en faveur de la syphilis. Toujours est-il qu'on ne peut admettre sans objection qu'une maladie puisse achever son œuvre de

destruction sur le rein, si elle ne renouvelle pas ses attaques. A cet égard, la continuité et la répétition d'action de la syphilis, de l'impaludisme, peut être admise, car ces maladies, toujours présentes, évoluent insidieusement et de temps à autre frappent avec vigueur.

Mais la continuité d'action de la scarlatine, de la grippe, de la fièvre typhoïde, de la pneumonie, ne saurait se comprendre. Toutes sont des affections passagères dont les manifestations rénales disparaissent habituellement sans laisser de traces. Nous devons accepter cependant qu'à la suite d'une *scarlatine grave* ou d'une attaque violente de *néphrite a frigore*, de néphrite gravidique, les destructions du rein qui en résultent laissent l'organe affaibli ou profondément altéré. Souvent la guérison n'est obtenue qu'au bout d'un an ou de plusieurs années, ainsi que le démontrent un certain nombre de faits indiscutables. Et, lorsque la mort survient, on trouve des reins à tous les degrés d'atrophie.

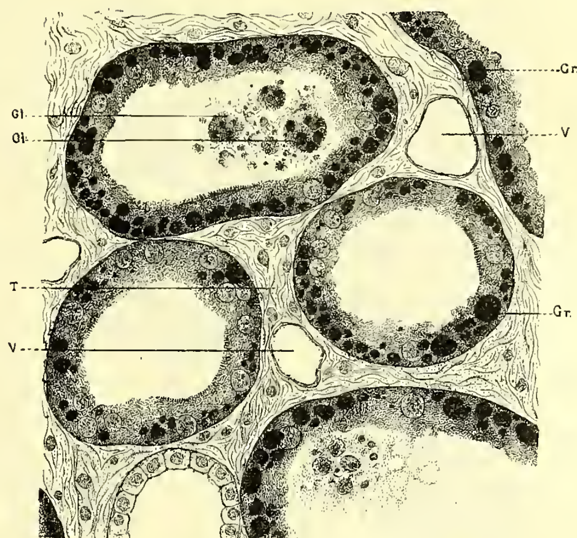


Fig. 55. — Néphrite subaiguë.
Lésions des cellules des tubes contournés.

Tous les tubes sont dilatés; il n'y a plus de cellules distinctes, mais une masse protoplasmique où les noyaux sont irrégulièrement distribués. Le bord libre du revêtement épithélial présente de place en place un aspect strié.

Les cellules sont infiltrées par des gouttelettes graisseuses de dimensions variables dont quelques-unes *Gr*, *Gr*, sont très volumineuses. La cavité des tubes contient des cellules lymphatiques chargées de graisse *Cl*, *Cl*; des cellules lymphatiques normales, des débris de protoplasma, des exsudations réticulées.

Sur des coupes épaisses, presque tous les tubes paraissent obstrués par ces différents produits. On peut y trouver des globules blancs en très grand nombre, du sang en nature, de la fibrine concrétée.

Ces lésions ne sont pas étendues à tout le rein, elles sont régionales et appartiennent à toutes les formes de néphrite subaiguë, y compris les néphrites glomérulaires.

V, *V*, capillaires intertubulaires.

Le tissu conjonctif est légèrement hypertrophié.

Mais il y a plus : sur des reins pareillement altérés, toute infection ou intoxication ultérieure d'une certaine gravité pourra faire réapparaître l'albuminurie. Devra-t-on penser en pareil cas que la néphrite scarlatineuse se réveille ou que le rein détruit en partie ressent davantage les atteintes de la maladie intercurrente? Cette dernière supposition paraît seule acceptable. On rencontre souvent, en clinique, cette association ou cette succession de plusieurs maladies. L'altération d'un rein soumis à plusieurs attaques successives de néphrite même d'origine différente est indiscutable, et c'est pour ce motif qu'à notre avis on ne tient pas un compte suffisant des causes qui peuvent entretenir ou faire reparaître une néphrite latente.

Par conséquent, pour expliquer la prolongation et surtout la réapparition d'une néphrite, l'influence du froid, ainsi que de toutes les conditions de détérioration organique, doit être recherchée. Le rein se trouve placé dans les mêmes conditions que le cœur, lorsque, sur une ancienne lésion d'orifice, vient

se greffer une nouvelle endocardite, ou lorsque la moindre affection intercurrente détermine une crise d'asystolie. C'est pour ce motif que l'*alcoolisme*, dont l'action pathogène directe est problématique, a peut-être une action des plus funestes sur une néphrite en évolution.

C'est dans les mêmes circonstances que l'on peut accepter l'action nuisible des écarts de régime, des dyspepsies permanentes, du surmenage, de l'abus des aliments irritants pour le cœur, les vaisseaux ou le rein, et de certaines dyscrasies héréditaires telles que la goutte, l'uricémie, qui modifient profondément les mutations organiques et jettent dans la circulation un excès de substances extractives. Presque tous les auteurs acceptent aujourd'hui le rôle pathogénique de ces différents facteurs dans l'aggravation des lésions rénales.

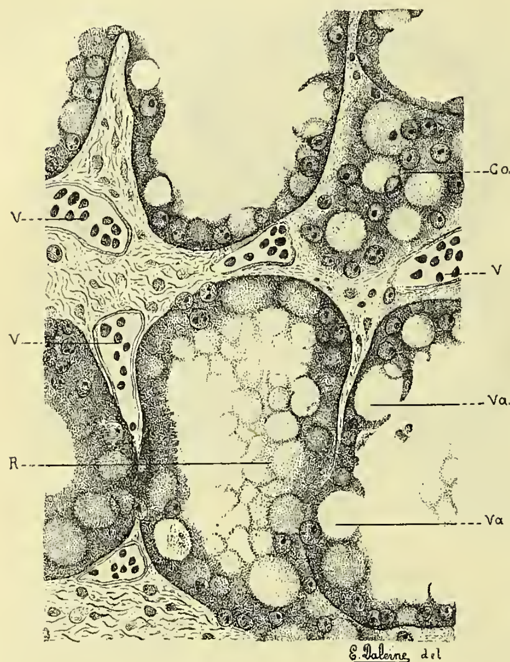


Fig. 56. — Néphrite subaiguë.
État vacuolaire des cellules des tubes contournés.

Les séparations des cellules ne sont plus visibles, tous les éléments sont confondus en une masse protoplasmique creusée de vacuoles *Va*, *Va*, d'où s'échappent des boules muqueuses qui contribuent à former, au centre des tubes, des masses à disposition réticulée *R*.

Co représente une section de tube contourné faite parallèlement à la paroi non loin d'une extrémité. On y voit les rapports des noyaux avec les vacuoles.

V, *V*, *V*, vaisseaux capillaires intertubulaires contenant des globules sanguins fixés par l'acide osmique.

Le tissu conjonctif est épaissi, les cellules épithéliales ne contiennent pas de graisse.

Quand une maladie modifie incessamment ou d'une façon intermittente le filtre rénal par l'élimination de substances dont le passage est une cause d'irritation permanente et de dystrophie pour les épithéliums, en même temps que pour le tissu conjonctif, les conditions les plus favorables à la production des néphrites lentes et des atrophies progressives du rein se trouvent réunies, ainsi que nous l'établirons plus loin.

Diagnostic et Pronostic. — On n'éprouvera aucune difficulté à diagnostiquer une néphrite en évolution dans la convalescence d'une scarlatine, au moment de la période secondaire de la syphilis et dans toutes les circonstances où l'action vulnérante du froid peut être incriminée. Les signes révélateurs de cette affection s'installent avec ou sans fièvre, mais avec un appareil symptomatique assez bruyant. L'apparition de l'anasarque, son extension rapide, les douleurs lombaires, la présence de l'albumine en quantité notable dans l'urine, éloignent l'hypothèse d'une autre maladie.

Mais, si l'on se trouve en présence d'un malade atteint depuis quelque temps d'œdèmes des membres inférieurs et d'ascite, on peut songer non seulement à une néphrite, mais aussi à une cirrhose du foie ou à une affection organique du cœur. A défaut d'autre preuve, l'existence d'une albuminurie suffit à écarter

l'idée d'une affection du foie, car sauf dans les cas assez rares où une hépatite syphilitique se complique de dégénérescence amyloïde des reins, l'albumine ne fait pour ainsi dire jamais partie du tableau clinique des cirrhoses.

Quant aux affections du cœur, elles se traduisent par des urines rares, rougeâtres, sédimenteuses, peu riches en albumine; ces caractères sont très différents de ceux des urines brightiques, qui sont claires, limpides, ambrées avec un reflet blanchâtre, ou sombres et enfumées, contenant du sang, et non un dépôt salin que la chaleur dissipe avant d'atteindre le degré de coagulation de l'albumine. L'albuminurie des affections du cœur n'est pas tenace, et, chaque fois que le tonus cardiaque est suffisant, on voit en même temps les urines devenir plus abondantes et l'albuminurie disparaître. On doit signaler aussi la coexistence possible d'une affection du cœur et d'une néphrite sous la dépendance des causes diverses que l'interrogatoire permet de discerner.

Lorsque des malades accusent des *maux de tête passagers* à *type hémicrânien*, de la fatigue et de la courbature sous l'influence du moindre effort, il faut s'enquérir de leur état de santé antérieur. On retrouvera quelquefois dans les antécédents personnels plusieurs des maladies considérées aujourd'hui comme génératrices de l'albuminurie; peut-être pourra-t-on reconstituer la marche d'une ou de plusieurs crises d'hydropisie rappelant les observations de néphrite prolongée de Bartels et de Johnson. L'œdème disparaît pour ne plus revenir, mais l'affection rénale persiste et l'atrophie s'accentue.

Des *bronchites à répétition*, mobiles ou persistantes, compliquées de congestion pulmonaire et d'épanchement pleural léger; des *crises de dyspnée* simulant l'asthme doivent aussi attirer l'attention du côté de l'appareil urinaire. Une investigation plus complète fait reconnaître l'hypertrophie commençante du cœur et le rythme de galop; des signes de moindre importance, crampes, fourmillements dans les membres, sensation de doigt mort, migraines symptomatiques donnent plus de poids à cette supposition; la présence de l'albumine vient la confirmer.

Il est parfois très difficile de décider si l'on est en présence d'une néphrite avec complications pulmonaires ou d'une tuberculose compliquée de dégénérescence amyloïde. C'est par l'examen minutieux des signes constatés du côté du poumon, beaucoup plus que par les caractères différentiels des troubles urinaires que l'on pourra sortir d'embarras. La persistance des signes physiques en un même point du thorax, leur augmentation sur place, l'aspect et la nature des crachats, l'importance des phénomènes généraux (fièvre dissociée, amaigrissement, sueurs nocturnes), viendront en aide au médecin, dans les cas les plus difficiles.

Les *néphrites subaiguës*, quelle que soit leur intensité, ne comportent pas de *pronostic* grave immédiat, mais seulement à partir de l'époque où apparaissent les symptômes urémiques. Bien que le danger puisse dépendre de la localisation rapide de l'hydropisie sur la glotte ou sur le poumon (œdème aigu), ainsi que d'une insuffisance fonctionnelle du cœur, le péril est presque toujours en raison directe de la violence des manifestations cérébrales. A cet égard, l'*urémie comateuse* est d'un pronostic plus sévère que l'urémie convulsive, car si dans cette dernière le dénouement survient quelquefois en pleine attaque, les crises éclamptiques peuvent ne pas se reproduire et même disparaître aussi rapidement qu'elles sont apparues. Le coma est encore plus difficile à

vaincre, lorsqu'il survient d'emblée, car il résulte sans doute d'un empoisonnement plus profond.

Dans les néphrites *lentes et prolongées* on a moins à redouter l'apparition brusque de l'urémie cérébrale, la mort étant souvent la conséquence des nombreuses complications si fréquentes pendant leur évolution (pneumonie, bronchopneumonie, pleurésie, péricardite, péritonite, érysipèle, etc.).

Quand les vomissements et la diarrhée apparaissent, la courbe de l'urée et la diminution de la toxicité urinaire indiquent une aggravation notable du côté du rein, mais tous ces signes inquiétants peuvent s'amender.

La permanence de l'hydropisie, tout en démontrant que l'équilibre est rompu, n'a pas de valeur pronostique immédiate, car nous avons vu que les épanchements étaient sujets à des oscillations fréquentes et qu'ils pouvaient se résorber en même temps que le cœur s'hypertrophiait [1].

Les néphrites prolongées conduisent la plupart du temps, comme on le voit, à l'insuffisance rénale ou à une sorte de cachexie interrompue par des accidents de toute nature. Le dénouement arrive à plus ou moins brève échéance.

Néanmoins, des observations relativement nombreuses établissent la réalité de la persistance de l'albuminurie avec un état de santé satisfaisant à la suite d'attaques sérieuses de néphrite d'étiologie variée. On ne peut, d'après cela, soutenir que le rein ne présente pas de lésions, mais seulement qu'il est fonctionnellement valide.

Ce qui démontre que le rein n'est pas toujours indemne, c'est que les observateurs se sont trompés en se fiant à l'allure spéciale de l'albuminurie représentée par un taux fixe. Des albuminuriques de cette catégorie, considérés comme bien portants, ont été emportés les années suivantes par des accidents urémiques ou diverses complications.

Mais nous savons aussi que l'albuminurie peut persister à *dose forte* pendant un temps presque illimité avec conservation de la santé générale. Nous mettons par conséquent ici de côté les albuminuries minima consécutives aux néphrites passagères, et les albuminuries à taux inférieur revenant sans cause appréciable ou à l'occasion d'une maladie intercurrente comme il en a été tant signalé.

Nous ne faisons allusion qu'aux albuminuries permanentes représentées par des chiffres dépassant un gramme. Elles reconnaissent sans doute la même pathogénie que les formes légères, mais présentent un intérêt bien supérieur au point de vue pronostique que nous envisageons.

Dieulafoy rappelle des observations d'albuminurie scarlatineuse et syphilitique suivies pendant plusieurs années. J. Teissier parle de faits semblables : persistance d'une albuminurie d'origine scarlatineuse pendant 25 ans, d'une albuminurie oscillant autour de 3 grammes pendant 30 ans. Ce dernier fait est à rapprocher des deux observations de Hawkins, citées par Dieulafoy, d'un albuminurique âgé de 49 ans dont les urines restèrent fortement albumineuses pendant 25 ans, d'un autre dont l'albuminurie fut reconnue pendant 43 ans et chez lequel Bright avait, 30 ans auparavant, pronostiqué la mort à bref délai.

Rendu a cité l'observation d'un médecin albuminurique depuis 34 ans dont le chiffre d'albumine atteignait 1 gramme par jour et dont la santé restait excellente, Sevestre celle d'une personne dont les urines contenaient de 1 à 2 grammes d'albumine par jour et qui se trouvait dans les mêmes conditions.

[1] Pour le traitement, voir chap. XV.

Nous avons également recueilli des observations du même genre dont une des plus importantes est celle-ci : une femme de 47 ans, ayant mené à terme une première grossesse à 22 ans, eut, à 24 ans, une deuxième grossesse avec forte albuminurie et anasarque généralisée pendant plusieurs mois. L'albuminurie persista depuis ce moment ; une troisième grossesse, survenue quelques années après, fut aussi compliquée d'anasarque avec albuminurie; cependant l'enfant vécut, étant arrivé dans les délais normaux. Mais l'albuminurie, qui était apparue dès la deuxième grossesse, persista depuis cette époque, atteignant souvent 3 grammes et même 5 grammes par jour. A l'époque où nous observons cette femme les urines contiennent encore plus de 3 grammes d'albumine dans les 24 heures. Voici donc un exemple d'albuminurie forte ayant persisté pendant 25 ans sans troubles apparents de la santé, car l'examen le plus approfondi ne révéla aucune modification du cœur, aucun trouble respiratoire, aucun signe de petite ou de grande urémie.

En pareil cas, on peut dire avec Dieulafoy que ces malades sont des albuminuriques, non des brightiques. N'en pas conclure que leur rein est en bon état, mais qu'il est actuellement suffisant. En ce qui concerne la néphrite puerpérale, nous savons qu'il faut être réservé dans le pronostic.

Même réflexion doit être faite pour toutes les observations d'albuminurie scarlatineuse citées aujourd'hui en grand nombre par différents auteurs.

Mais, si de pareilles observations ne permettent pas de juger de l'état du rein (qui très probablement est assez fortement altéré), elles autorisent à considérer l'albuminurie comme un symptôme n'ayant en soi aucune valeur intrinsèque.

Le pronostic doit donc être basé non sur la présence de l'albumine ni sur sa quantité, mais sur l'existence de signes et de troubles généraux indiquant d'une façon manifeste que le rein fonctionne insuffisamment. Toutes les méthodes capables de nous renseigner sur ce point capital doivent être employées. Ces observations nous indiquent, en tout cas, que l'on peut espérer maintenir chez les albuminuriques un état d'équilibre suffisant s'ils consentent à suivre le régime et les règles hygiéniques qui leur conviennent.

Ces heureuses conditions pour la survie dont il ne faut pas, d'ailleurs, exagérer la fréquence se rencontrent plus encore dans certaines formes d'albuminuries observées chez les calculeux, les goutteux, les diabétiques, et qui ne paraissent pas liées à des lésions très profondes du rein.

CHAPITRE XIV

NÉPHRITES CHRONIQUES ET ATROPHIES RÉNALES NÉPHRITES PAR INTOXICATIONS LENTES NÉPHRITES PAR INFECTION OU INTOXICATION MASSIVE AVEC ATROPHIE TERMINALE

Toutes les néphrites à marche lente ne se terminent pas par atrophie notable du rein. L'étude des néphrites subaiguës dont la durée se prolonge apprend que sous l'influence des assauts répétés, dont il est le siège, le rein diminue de

volume, que tout au moins la substance corticale devient plus dense, et que le tissu fibreux y est plus abondant.

Dans les néphrites franchement chroniques, l'évolution entière embrasse toujours plusieurs années, et l'atrophie peut atteindre un tel degré, que la membrane d'enveloppe touche presque la base des pyramides. La région des glomérules et des tubes contournés disparaît comme s'il y avait eu résorption de toutes ces parties. On ne peut, dans cette affection, donner la preuve d'un processus continu, détruisant l'organe sans trêve aucune; il est au contraire démontré que certaines intoxications, en particulier l'intoxication saturnine et la goutte, procèdent par poussées, séparées les unes des autres par de courtes rémissions; c'est une véritable destruction du rein par *morcellement.*

C'est souvent aussi d'une manière insensible, inappréciable à nos moyens d'investigation, que toutes ces modifications se produisent. La période latente de la maladie est en ce cas illimitée jusqu'au moment où se déclarent les accidents urémiques. Ces caractères différentiels légitiment une description particulière de certaines atrophies rénales dont l'histoire appartient d'ailleurs en entier aux néphrites chroniques. C'est donc autant pour ne pas surcharger un exposé déjà long que pour accentuer ces différences dans la marche et l'évolution de la maladie que cette division est adoptée.

Nous savons, en outre, aujourd'hui que l'atrophie du rein peut être la conséquence de lésions massives produites dans une seule ou dans plusieurs attaques. Les maladies dont le rôle paraît indiscutable à ce point de vue sont la scarlatine, le paludisme, la syphilis, l'intoxication gravidique et peut-être la fièvre typhoïde.

Anatomie pathologique. — La symptomatologie des *atrophies rénales* est aujourd'hui remarquablement connue et reproduite dans quantité d'ouvrages classiques. L'*absence* ou la *petite quantité d'albumine* dans les urines, et l'*hypertrophie du cœur* en indiquent les caractères les plus saillants. Les discussions se sont surtout élevées, on le sait, à propos des formes anatomiques et de l'évolution probable des lésions. Ce sujet étant aujourd'hui encore plein d'actualité, il est préférable de commencer l'étude de ces atrophies par la description des formes anatomiques, et la distribution des lésions vues au microscope. De cet exposé se dégagera peut-être quelque idée précise sur leur pathogénie, et sur la signification qu'il convient de leur attribuer.

On rencontre souvent, aux autopsies, des reins sensiblement diminués de volume, pesant en moyenne de 80 à 100 grammes, souvent moins, quelquefois plus, *rouge sombre*, un peu moins foncés d'aspect quand ils ont été lavés à un fort courant d'eau. Leur couleur varie dans des limites assez étendues; on en trouve, en effet, dont la coloration uniforme est *gris rougeâtre*, *gris pâle* ou *légèrement jaune.* Ces teintes différentes dépendent de l'état des cellules et de la proportion des vaisseaux qui subsistent dans la glande. Il n'est pas rare de trouver des reins atrophiés dont la surface est d'une coloration *rouge intense.*

En regardant à la loupe, on voit que les taches rouges correspondent à des ecchymoses sous-capsulaires, et à de véritables points hémorragiques. Ce sont tous détails qui n'appartiennent pas en propre au petit rein granuleux, et dont l'apparition est expliquée par l'intervention d'une cause accidentelle, ou d'un raptus congestif, comme on en observe dans la dernière période de la maladie.

La capsule souvent peu modifiée, parfois légèrement épaissie, laisse voir par transparence les irrégularités de surface de la glande. Le volume des granulations est souvent celui d'un petit grain de mil, mais beaucoup d'entre elles sont plus volumineuses. Toutes sont séparées par de fines bandelettes de tissu conjonctif gris bleuâtre, occupant la base des granulations, laissant leur sommet libre du côté de la capsule. Celle-ci ne fait que passer sur leur partie saillante, et n'entre en contact avec la substance même du rein qu'au niveau des sillons du tissu conjonctif. Aussi quand on décortique le rein suivant la méthode habituelle, enlève-t-on des fragments de substance corticale qui restent adhérents à la face profonde de la capsule.

Par cette manœuvre, on détermine quelquefois la rupture de kystes, dont la paroi reste en partie accolée à l'enveloppe de l'organe. En dissociant les petites masses adhérentes, on reconnaît, à un examen extemporané, l'état de la glande, et les diverses phases de transformation des glomérules, dont quelques-uns sont déjà réduits à l'état de blocs fibreux. Quand on compare les reins l'un à l'autre, on constate fréquemment entre eux une légère différence de volume et de poids; certains auteurs ont exagéré l'importance de ce fait. La plupart du temps ces différences de poids et de volume sont minimes, et c'est par exception que l'on trouve un véritable contraste d'aspect et de consistance entre les deux organes. Cependant Bartels, Lecorché et Talamon en ont cité plusieurs exemples très probants; dans l'un en particulier, le rein modifié dans toute sa masse avait une de ses extrémités d'apparence normale.

La présence de *kystes* à la surface des reins atrophiés est assez ordinaire. Leur volume, en général très petit, peut atteindre des dimensions considérables. On observe fréquemment une grande quantité de petits kystes de la grosseur d'un *grain de semoule* ou de *sagou*, assez petits pour que l'on ne juge bien de leur volume et de leur transparence qu'à la loupe.

A côté d'eux, on verra, surtout aux extrémités des reins, des kystes plus volumineux, et, par exception, deux ou trois gros kystes uniloculaires de dimension insolite, gros comme une mandarine, une orange et même davantage. Ces kystes évoluent, dans ce cas, comme de véritables tumeurs surajoutées.

On doit en dire autant des petites productions sous-corticales bien étudiées en France par Sabourin, auxquelles on a réservé l'appellation très exacte d'*adénomes*. Leur présence, que la néphrite chronique peut expliquer, n'est cependant pas nécessairement sous la dépendance d'un travail inflammatoire antérieur. Nous dirons plus loin comment ces productions épithéliales se développent et quelle est leur importance.

Dans un très grand nombre de faits les reins présentent les caractères du *petit rein rouge* ou du *petit rein gris granuleux*, sans l'adjonction des adénomes ou des kystes dont nous venons de parler. Si le rein est sectionné de son bord convexe au hile suivant un plan parallèle à ses deux faces, on reconnaît à la simple vue une *diminution notable de la région glandulaire*. Le couteau ne pénètre pas sans effort, et, d'après la résistance que l'on éprouve à pratiquer la section, on peut juger du degré d'induration de l'organe. Cette atrophie n'est pas identique en tous les points. On peut s'assurer que, suivant les régions, l'épaisseur du labyrinthe sera de 1 millimètre et demi à 2 millimètres, et ailleurs de plusieurs millimètres.

Tandis que la substance corticale est réduite, tassée sur elle-même, d'aspect très irrégulier à la loupe, les pyramides sont peu atteintes; de volume moindre assurément, elles paraissent avoir conservé leurs dimensions et leur apparence habituelles. Si la section passe nettement par l'axe de l'une d'elles, on voit que la striation fine, qui les sillonne du sommet à la base, a conservé parfois une grande régularité, ce qui, d'avance, indique la faible part que les tubes collecteurs ont prise à la lésion. Virchow a signalé la présence de petites *masses fibreuses* à la partie moyenne des pyramides, isolées dans leur substance, comme le serait un minuscule fibromyome en plein parenchyme utérin. C'est là une disposition rare et sans intérêt pratique.

L'*atmosphère graisseuse* du rein très augmentée peut prendre, dans certains faits, une épaisseur considérable. Son développement est proportionnel au degré de l'atrophie. Les *bassinets, souvent dilatés*, sont quelquefois épaissis et revenus sur eux-mêmes. Tel est l'aspect le plus fréquent des reins atrophiés.

Par exception, on les trouve beaucoup plus petits encore. Leur poids peut descendre à 40 et 55 grammes, très exceptionnellement à 15 et 10 grammes. Dans ces circonstances, est-il certain que l'atrophie soit la conséquence d'une néphrite antérieure; ne dépend-elle pas plutôt d'une anomalie, d'une malformation congénitale ou d'une atrophie lithiasique remontant aux premières années de l'enfance?

Caractères microscopiques et pathogénie. — Cette description générale de l'atrophie des reins n'est plus dans ses principaux traits contestée par personne. Jusqu'à présent il s'agit d'observations que chacun peut contrôler, et la théorie n'y a que faire. Les divergences commencent avec l'interprétation des lésions constatées au microscope, et l'on peut dire qu'aujourd'hui ces différences d'opinion sont plus accentuées que jamais. Aussi, avant d'exposer le mécanisme qui préside à leur formation, faut-il essayer d'en donner une physionomie exacte.

Avant d'analyser une coupe de rein atteint de néphrite chronique, il est bon de rappeler que les deux formes principales d'atrophie rénale, acceptées dans ces dernières années, reposent sur la coexistence ou la non-coexistence de lésions chroniques des artères qui se rendent au hile et de celles qui occupent la substance limitante au niveau de la voûte. L'un des types correspond à la *néphrite artérielle* de Lancereaux, l'autre à la *cirrhose glandulaire* de Charcot.

Le premier type s'observerait surtout chez les athéromateux, le second chez les saturnins. Dans cette dernière catégorie les lésions artérielles manqueraient, dans l'autre elles ne feraient jamais défaut. Nous avions accepté autrefois [1] cette interprétation. Nous devons dire pour quels motifs nous l'avons abandonnée depuis longtemps [2]. Tout d'abord il n'est pas vrai que les artères rénales ou leurs principales divisions soient constamment atteintes dans la variété des néphrites chroniques appelées néphrites artérielles; d'un autre côté, si chez les animaux l'intoxication saturnine expérimentale n'a pas donné entre les mains de Charcot et de Gombault de lésions artérielles, il n'en

(1) CORNIL et BRAULT. *Études sur la path. du rein*, 1884, p. 189 et suiv.
(2) A. BRAULT. Étude sur l'inflammation, in *Arch. gén. de méd.*, 1888, et les artérites et les scléroses, coll. Léauté, 1897.

est pas ainsi chez l'homme où elles ont été relevées dans un certain nombre d'observations. Ces artérites existent-elles fortuitement ou sont-elles sous la dépendance du saturnisme? Toute la question est là. Comment refuser à cette intoxication la possibilité de léser les artères quand on sait qu'elle est capable de créer de toutes pièces la diathèse goutteuse?

Toujours est-il que si l'on étudie le rein sur des coupes faites suivant l'axe des pyramides ou perpendiculairement à cet axe aux différents étages, voici ce que l'on observe habituellement. Les lésions, comme la simple inspection l'avait montré, sont presque toutes localisées dans le labyrinthe. Au-dessous de la capsule, et en contact immédiat avec elle, existe une zone où les altérations sont très avancées.

Par endroits, on ne trouve plus trace du lobule rénal, au sein de larges bandes de tissu fibreux, on aperçoit un nombre variable de petites sphères très irrégulièrement distribuées que le carmin colore en rose pâle. Ce sont les vestiges des glomérules : aucun élément ne subsiste à leur intérieur. La capsule de Bowmann n'a plus de limite distincte et l'appareil glomérulaire en entier est confondu avec le tissu conjonctif qui l'entoure. Les glomérules sont par place en contact avec de petits kystes microscopiques, ou séparés d'eux par des infiltrations de cellules lymphatiques et des vaisseaux capillaires dilatés. La capsule du rein est étroitement unie à la partie contiguë de la substance corticale; ses vaisseaux communiquent largement avec ceux du labyrinthe dont beaucoup de parties ont subi un affaissement considérable. A mesure que l'examen porte sur des points plus rapprochés de la pyramide les lésions paraissent moins avancées. Beaucoup de glomérules, d'ailleurs fibreux, contiennent encore des cellules à noyau distinct, d'autres relativement peu altérés sont encore perméables au sang. C'est au niveau des prolongements interpyramidaux, des colonnes de Bertin que ces détails s'observent, mais ce n'est pas là une disposition constante.

Vaisseaux. — Il faut en outre s'assurer du degré d'altération des *vaisseaux*. Sur une coupe longitudinale, faite parallèlement au système des irradiations médullaires, on peut suivre le trajet d'artérioles coupées suivant leur longueur et l'on peut juger du degré de rétrécissement qu'elles présentent. Si l'on examine en particulier le tronçon de l'artère afférente qui confine au glomérule, on voit qu'au niveau de presque tous les systèmes examinés il y a *disproportion entre la lésion artérielle et l'atrophie glomérulaire.*

Le plus souvent, le glomérule étant complètement ou presque complètement atrophié, l'*artère afférente* est encore perméable; quelquefois elle est simplement rétrécie à son entrée dans le glomérule; dans certains cas, elle a conservé son calibre normal. L'examen des *artérioles efférentes* est plus difficile à faire, mais donne des résultats identiques.

La disposition inverse est également possible; dans ce cas, l'artériole afférente présente un rétrécissement marqué, le glomérule restant perméable. Les mêmes variations dans l'intensité des lésions s'observent sur les gros troncs de la substance intermédiaire, au niveau de la voûte. Il n'est pas fréquent de trouver l'endartère sans altération; dans la plupart des examens on peut, en effet, s'assurer que les artères de la voûte présentent un certain degré d'endartérite, mais les vaisseaux sont largement ouverts et il est pos-

sible d'affirmer que leurs lésions sont contemporaines du développement de la néphrite puisque le rein est le seul organe où l'on trouve des vaisseaux altérés.

Dans plusieurs observations où l'atrophie du rein était extrême, nous avons

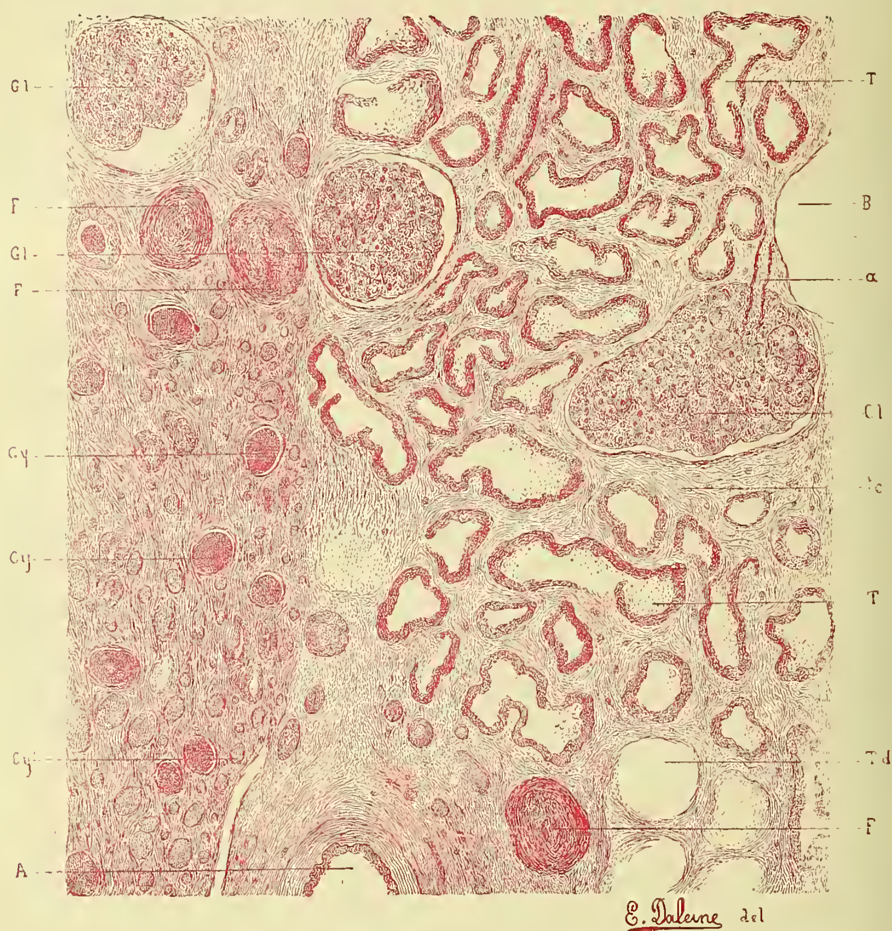


Fig. 57. — Néphrite chronique avec atrophie très prononcée du rein.

F, *F*, *F*, glomérules très petits et fibreux; *Gl*, *Gl*, *Gl*, glomérules encore perméables où l'on distingue des noyaux. Dans le glomérule de droite pénètre une artériole dont la lumière est libre, *a*.

Sur la partie gauche de la figure. les tubes sont affaissés et rétrécis. Tous contiennent des masses colloïdes ou des cylindres *Cy*, *Cy*, quelquefois très petits *Cy'*.

Sur la droite, les tubes contournés sont dilatés *T*, *T*, leur épithélium est à peu près normal, dans quelques-uns, *Td*, il s'est détaché.

A, artériole assez volumineuse de la substance limitante offrant un léger degré d'endartérite.

B, cavité glomérulaire vide.

Le tissu conjonctif *tc* est très développé à droite et à gauche autour des tubes, des glomérules et des vaisseaux.

Cette figure, dessinée d'après un rein de néphrite chronique très ancienne, montre qu'en des points rapprochés de la substance corticale les altérations sont très différentes, ce qui indique qu'elles ne sont pas du même âge, ni subordonnées les unes aux autres.

On remarquera en particulier l'inégalité des lésions au niveau des glomérules et des vaisseaux.

Sur la gauche de la figure, l'effondrement de la glande est complet.

suivi de grosses artères absolument intactes. De cet exposé très bref des lésions vasculaires dans la néphrite interstitielle, nous pouvons déjà conclure que les lésions du glomérule ainsi que celles du rein ne paraissent pas subordonnées au degré de rétrécissement des artères de gros ou de moyen calibre.

Que devient pendant ce temps la glande elle-même? On croyait autrefois que les tubes contournés étaient plus altérés que les parties situées en aval, et que dans chaque pyramide élémentaire la région faisant saillie à la surface du rein, sous *forme de granulation*, était la partie centrale où sont réunis en faisceau les tubes collecteurs. Les tubuli contorti étant d'autre part effondrés en grande partie, la zone périphérique de lobule rénal se trouvait diminuée d'autant et les glomérules rapprochés les uns des autres. Cette disposition se voit, en effet, très souvent, mais le centre du lobule rénal peut être détruit et la périphérie conservée.

On trouve alors, au centre des granulations, non pas des tubes collecteurs ou des branches de Henle dilatées, mais tout un système de tubes contournés, distendus, remplis de cylindres et de sécrétions colloïdes. En un mot, les lésions présentent par place des apparences de systématisation, mais, en réalité, elles sont très irrégulièrement distribuées.

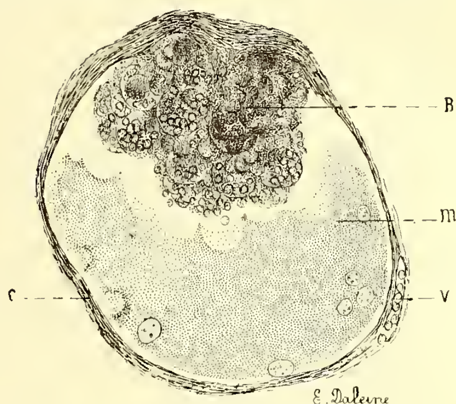


Fig. 58. — Transformation microkystique de l'appareil glomérulaire.

Le glomérule *B* est rejeté vers son pédicule à la partie supérieure de la figure. Les capillaires sont encore perméables et contiennent des globules rouges.

c, capsule de Bowmann épaissie; *V*, capillaire appartenant au tissu conjonctif voisin.

m, substance colloïde très compacte.

Dans le rein représenté figure 57, beaucoup de glomérules présentaient cette transformation; il est probable que la plupart d'entre eux n'étaient pas complètement séparés du tube contourné correspondant.

Nous n'avons présenté jusqu'ici que les faits les plus saillants de l'anatomie pathologique de l'atrophie rénale. La description, pour être complète, devrait montrer combien sont variées les altérations observées dans les différentes régions du rein, l'état congestif de certains glomérules, la production d'hémorragies intra-tubulaires en d'autres endroits, l'oblitération et l'extrême distension des tubes par des sécrétions muqueuses et des blocs colloïdes, la formation et le développement des kystes.

Dans ceux-ci les cellules, d'abord cubiques, s'aplatissent à mesure que la poche augmente de dimension et forment à la surface un revêtement cellulaire continu. Quand cette membrane se détache, elle apparaît sous forme de lambeau flottant dans la cavité. Dans les tubes altérés ou distendus, les cellules conservent leurs caractères de cellules rénales, ou bien sont abrasées au sommet, chargées de granulations graisseuses, quelquefois creusées de vacuoles.

Granulations et hypertrophies compensatrices. — Dans la plupart des atrophies rénales on trouve, ainsi que dans les néphrites prolongées passant à l'état chronique, des granulations visibles à la surface du rein et dont la saillie est plus ou moins appréciable. Nous avons dit, dans le chapitre précédent, que cette disposition correspondait au relief de parties intactes ou relativement conservées de la glande formant des territoires séparés les uns des autres par des zones affaissées et indurées ne contenant que des tubes et des glomérules en voie d'atrophie. La granulation résulte, par conséquent, de *l'alternance de régions détruites et de régions conservées.*

Certains auteurs accordent aux granulations la valeur d'*hypertrophies glandulaires compensatrices* (Chauffard, Grasset, Albarran). Chauffard pense que, dans les *néphrites tubéreuses*, les *granulations* représentent non des hypertrophies simples, mais de véritables *néoformations* analogues à celles qui ont été obtenues expérimentalement par Ribbert, Tizzoni et Pisenti, Golgi, Tuffier et Toupet, c'est-à-dire portant soit sur les canalicules seuls, soit peut-être sur les canalicules et les glomérules. Les tubuli dilatés faisant partie de la granulation répondraient à *des unités rénales en état d'hypertrophie compensatrice.*

Les arguments que l'on fait valoir en faveur de cette théorie ne nous paraissent pas absolument démonstratifs.

Tout d'abord, dans ces tubes dilatés, les cellules ne présentent pas la plupart du temps d'hypertrophie manifeste. Souvent même elles sont aplaties et atrophiées. Comment, d'ailleurs, démontrer que les tubes sont toujours en rapport avec leurs conduits d'excrétion? N'est-il pas à peu près certain que dans les atrophies rénales poussées à leurs dernières limites beaucoup d'entre eux sont sectionnés en plusieurs endroits? Des tronçons pourront ainsi rester béants, les cellules continuant à vivre comme le font celles des glandes à travées fermées ou à cavités closes (capsules surrénales, corps thyroïde, etc.).

Il ne faudrait pas croire, en effet, que des fragments de tubes séparés du glomérule et des canaux excréteurs soient fatalement destinés à disparaître. Les adénomes du rein, que Chauffard considère presque comme le degré le plus élevé dans la série des hypertrophies compensatrices, s'isolent complètement dans une capsule sans conserver leurs rapports avec les tubes épithéliaux d'origine.

Nous ne voulons pas dire, loin de là, que toute granulation corresponde à des tubes sectionnés ou oblitérés, mais la chose est possible pour quelques-uns d'entre eux. On pourrait aussi discuter la question de savoir si ces tubes peuvent rester en continuité par leur extrémité supérieure avec le glomérule, l'inférieure étant séparée de la pyramide, ou inversement, mais nous n'avons aucun moyen d'éclaircir ce point. Dans ces trois hypothèses, que devient l'hypertrophie compensatrice? Mais prenons la disposition la plus favorable, supposons que le tube élargi conserve son trajet intact du glomérule à la papille et qu'il représente réellement l'*unité rénale*. A quels caractères reconnaîtrons-nous l'hypertrophie compensatrice?

Des tubes pareillement dilatés avec aplatissement des épithéliums, exsudations tubulaires, se rencontrent dans les premières phases des néphrites subaiguës.

D'ailleurs, dans la granulation prise dans son ensemble, il n'existe pas que des tubuli contorti hypertrophiés et dilatés, on y trouve aussi des branches grêles de Henle, des tubes droits, des glomérules dont les uns paraissent normaux ou agrandis mais dont d'autres sont petits et fibreux. De même, dans les bandes connectives situées entre les granulations, on peut suivre des tubes assez larges dont les épithéliums sont conservés. Tous ces détails s'expliquent, à notre avis, s'il n'y a pas entre les granulations et les parties qui les entourent d'autres différences que celles pouvant résulter d'une destruction plus ou moins accusée.

Chauffard rapproche aussi les hypertrophies glandulaires compensatrices du rein des hyperplasies hépatiques dans les cirrhoses. Or, la granulation hépatique peut être formée par des *fragments de lobules*; en ce cas, elle est très fine et visible seulement à la loupe. Plusieurs lobules contigus peuvent également

former granulation sans ébauche d'hyperplasie. Enfin, toute hyperplasie du foie doit-elle être considérée comme compensatrice?

Les hyperplasies nodulaires du foie dans le paludisme et la tuberculose, pour ne parler que de celles-là, ne sont-elles pas de simples hypertrophies inflammatoires dans lesquelles les cellules sont plus ou moins altérées, comme le sont les glandes hypertrophiées de l'estomac dans les gastrites et celles de l'intestin dans la dysenterie?

Enfin, les adénomes doivent-ils être assimilés à de simples hypertrophies glandulaires utilisables pour la glande? nous ne le croyons pas. D'ailleurs, ils jouent un rôle très effacé dans la pathologie du rein.

Si nous refusons jusqu'à nouvelles preuves à la *granulation* son rôle d'hypertrophie compensatrice nous ne faisons aucune difficulté d'accepter l'hypertrophie possible de cellules épithéliales disséminées un peu au hasard dans les tubes. On trouve ainsi parfois, dans les régions les plus malades, à côté de cellules presque détruites, de grandes lames protoplasmiques chargées d'un nombre considérable de noyaux sur un petit espace. Y a-t-il dans cette apparence la démonstration d'une ébauche de processus réparateur ou compensateur? On ne peut en donner aujourd'hui la certitude.

Pathogénie. — Quel mécanisme préside à l'évolution de changements si profonds? Pour ceux qui acceptent, avec Lancereaux, l'idée d'une *néphrite artérielle* ou d'origine artérielle, les phénomènes doivent ainsi se succéder. Les artères rénales et leurs principales divisions se rétrécissent progressivement; de cette oblitération résulte une véritable dystrophie dans tout l'organe. Cette dystrophie se révèle d'abord aux points les plus reculés du réseau vasculaire là où la circulation est le plus compromise. Les atrophies glomérulaires, les effondrements des tubes, les altérations des cellules qui les revêtent, seraient la conséquence immédiate ou éloignée de ces altérations si marquées des vaisseaux.

Mais, si cet enchaînement n'est pas réel, comment expliquer le développement des lésions. L'exposé précédent démontre que les altérations des vaisseaux, des glomérules et des tubes sont indépendantes les unes des autres; toutes sont soumises à l'influence de la même cause de destruction. D'autre part, les oblitérations artérielles sont rarement complètes dans le rein et, lors même qu'elles viennent à se produire, elles déterminent l'apparition non de scléroses, mais d'infarctus. Si l'artère rénale, les gros troncs qui en partent, les artères glomérulaires, présentaient toujours des lésions profondes et d'ancienne date, on pourrait faire dépendre les modifications de la masse du rein de celles qu'elles présentent elles-mêmes; mais, ainsi que nous l'avons dit, *les glomérules offrent souvent une atrophie complète avec des vaisseaux afférents dans un état d'intégrité presque absolue.* D'ailleurs, le simple rétrécissement des vaisseaux n'a jamais été suivi dans aucun organe de l'apparition de plaques de sclérose. Par conséquent, les lésions artérielles, glomérulaires, intertubulaires sont d'âge différent, se sont succédé et ont évolué parallèlement sans qu'il y ait eu entre elles la moindre subordination.

On s'est demandé dans quel délai les altérations du petit rein pouvaient évoluer. A cette question on peut répondre que dans la plupart des cas les atrophies rénales ont une marche lente. Voici d'après quels arguments il est permis de le supposer. Le tissu conjonctif apparaît dans presque tous les points,

dense, serré, lamellaire; c'est par exception que l'on trouve des amas de cellules lymphatiques sous la capsule, ou de place en place dans le labyrinthe, indiquant un processus plus actif. En examinant attentivement les tubes, on les voit soit réduits à une lumière à peine perceptible, soit dilatés et formant, par leur juxtaposition, une sorte de système caverneux, mais nulle part on ne trouve les traces d'une inflammation récente. *L'hypothèse qui se présente la première est, par suite, celle d'une destruction organique avec disparition progressive des éléments glandulaires et développement simultané d'un tissu conjonctif qui s'édifie lentement.*

On pourrait soutenir aussi que l'ensemble des lésions représente les vestiges d'anciennes inflammations parvenues à la période cicatricielle. En effet, le rein est quelquefois le siège d'inflammations d'allure rapide, bien différentes des néphrites chroniques avec atrophie. Dans ces circonstances, les infiltrations de cellules lymphatiques sont nombreuses, le rein légèrement atrophié, les granulations de la surface plus irrégulières. Ces néphrites évoluent vite et reconnaissent une pathogénie toute différente qui permet de les rapprocher des néphrites subaiguës.

On ne peut davantage admettre l'idée d'une lésion qui évoluerait sans répit depuis le moment où le rein a subi la première atteinte. Cela suppose, en effet, une *irritation permanente* dont on s'explique difficilement l'origine et la nature. En un mot, pour comprendre le développement des néphrites chroniques terminées par atrophie, on ne peut émettre l'hypothèse d'une inflammation progressive. On a, par contre, toute raison de croire que de pareilles lésions ne peuvent s'expliquer que par la *répétition d'inflammations successives* attaquant les différentes parties de l'organe les unes après les autres. L'hypothèse la plus vraisemblable est que l'agent de destruction procède par attaques répétées, détruisant la glande *par morcellement*, et permettant par suite une survie très longue. La clinique nous démontre, en effet, que les troubles graves n'apparaissent qu'après la suppression presque complète de l'émonctoire rénal, et que les reins, même très malades, sont bien plus que suffisants pour l'élimination quotidienne des substances extractives.

Cette supposition ne paraît pas sans fondement. Parmi les causes reconnues de la néphrite chronique avec atrophie prononcée, il faut citer tout d'abord l'*intoxication saturnine*. L'observation démontre que les symptômes de néphrite n'apparaissent qu'au bout de plusieurs années, qu'il y a rarement chez les saturnins des poussées aiguës et que le plomb doit traverser le rein ou s'y accumuler pendant longtemps pour déterminer des altérations d'une certaine gravité. Chaque jour, une certaine quantité du poison atteint tantôt un point, tantôt un autre, les vaisseaux, les épithéliums et les glomérules, chacune de ces parties réagissant à sa manière.

L'inflammation des capillaires et leur oblitération successive sont la conséquence de ces attaques; la diminution de vitalité des épithéliums, leur désintégration lente, leur résorption insensible, accompagnent le développement de l'endartérite et la formation des plaques de sclérose dans le tissu conjonctif intertubulaire. Les tubes, au contact des poussées successives d'inflammation produites par l'élimination du plomb, peuvent être morcelés et séparés en plusieurs tronçons. Il est d'ailleurs impossible de dire sur les coupes, si tel groupe de tubes, à quelque degré de lésions qu'il soit parvenu, appartient à tel système glomérulaire plutôt qu'à tel autre. Cette recherche très délicate, quand les

reins sont normaux, ne peut être conduite à bonne fin dans tous les faits où les lésions sont avancées.

L'étude approfondie des lésions de la néphrite chronique avec atrophie conduit ainsi à supposer que c'est par une série d'*inflammations circonscrites* portant non pas sur un tube rénal tout entier mais sur quelques points de ce tube, sinon sur un très petit nombre de cellules à la fois, que la destruction du rein peut être comprise, et nous venons de présenter parmi les intoxications chroniques, les mieux déterminées aujourd'hui, un exemple qui s'adapte exactement à cette manière de voir. Il est probable que, dans l'étiologie des atrophies du rein, on placera, à côté du *saturnisme*, une série d'intoxications et de dyscrasies dont l'action nocive fréquemment répétée sera de nature à en

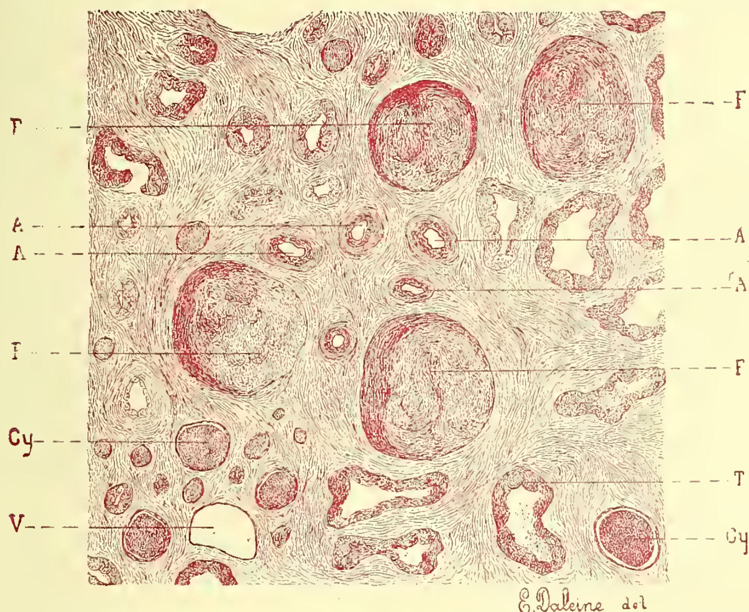


Fig. 59. — Néphrite chronique avec atrophie très prononcée du rein (Même observation que figure 57).
F, *F*, *F*, *F*, quatre glomérules fibreux complètement atrophiés.
A, *A*, *A*, *A*, artérioles juxta-glomérulaires dont la membrane interne est intacte et la lumière conservée. Entre les deux glomérules situés à la partie inférieure, on voit une autre artère sans lésion.
T, tube contourné normal ou peu altéré; *V*, veine; *Cy*, *Cy*, cylindres situés dans les tubes.
Les glomérules, les artérioles, les tubes dont les uns sont réduits à de très petites dimensions, sont entourés par un tissu conjonctif, épais et dense. Malgré cela, les artérioles ont conservé leur intégrité.

assurer le développement. On admet que la *goutte* appartient à cette catégorie, le terme de rein goutteux (gouty Kidney) est resté synonyme de néphrite interstitielle et de petit rein contracté. Par contre, nous ne savons rien de précis sur l'influence de l'alcool ni sur le rôle de la plupart des autres substances toxiques.

La théorie que nous proposons s'écarte sensiblement de celles qui ont été présentées jusqu'à ce jour. Non seulement les expressions de *néphrite artérielle* et de *néphrite glandulaire* nous paraissent inexactes, mais nous croyons que celle de *néphrite interstitielle* doit être définitivement rejetée comme capable d'entretenir un malentendu qui dure depuis trop longtemps.

S'il est vrai que les lésions du tissu conjonctif et celles des éléments glandu-

laires dépendent de la même cause et se développent simultanément, on ne saurait sans parti pris les subordonner les unes aux autres.

Il faut, au contraire, retenir que, dans le rein comme dans tout autre organe, les *inflammations violentes*, les suppurations font disparaître dans les points où elles se développent le tissu conjonctif, les vaisseaux, les épithéliums; qu'une *irritation moins vive* suscite au contraire la réaction du tissu fibreux qui prolifère et s'épaissit pendant que les parties fragiles de l'organe, épithéliums, sont éliminées; enfin, qu'une *irritation lente* détermine l'usure des cellules glandulaires qui disparaissent d'une manière insensible, par fragmentation, pendant que le tissu conjonctif se développe et s'indure.

Cette dernière forme d'inflammation ne doit pas conserver dans le rein le nom de néphrite interstitielle. L'ensemble des lésions précédemment étudié peut être, au contraire, avantageusement présenté sous la dénomination *de néphrite chronique avec atrophie*. Cette expression ne prête pas à l'équivoque, car elle ne veut pas dire que les différents états par lesquels passe le rein soient subordonnés aux lésions du tissu conjonctif. C'est précisément cette interprétation que consacre l'ancienne expression de néphrite interstitielle.

Pour expliquer l'atrophie d'un organe, l'idée d'un processus limité au tissu conjonctif est inexacte, car presque toujours si l'inflammation reste prédominante sur lui, sans atteindre en même temps et au même degré la partie glandulaire, l'organe non seulement ne diminue pas, mais augmente de volume. On en trouvera beaucoup d'exemples dans la pathologie du foie et dans un assez grand nombre d'inflammations parasitaires à marche chronique.

L'observation histologique montre, d'autre part, que le moindre *adénome* et le plus *petit kyste* se développent sans entrave, malgré la résistance et la tendance continuelle à la rétraction que l'on attribue au tissu de soutènement. Il n'y a pas de glande, si élevée soit-elle en organisation, où ces phénomènes ne puissent être constatés.

Pour que l'atrophie rénale se produise, la condition la plus importante, c'est que la substance irritante ou toxique soit déposée dans le rein en petite quantité et qu'elle soit douée d'une faible puissance d'irritation. Cette conception pathogénique peut s'adapter à l'explication des lésions vasculaires lorsqu'elles sont associées à la néphrite chronique. La même cause d'irritation lente, portant son action sur les artères, sans en excepter l'aorte, produira des lésions d'artérite chronique et d'athérome.

L'ensemble anatomique si connu des *altérations généralisées à tous les vaisseaux*, de *fibrose artério-capillaire* (Gull et Sutton), n'est donc nullement démembré par les considérations qui précèdent, mais nous paraît devoir être interprété différemment. Il nous semble plus logique de considérer l'artérite chronique et la néphrite lente lorsqu'elles coexistent, ce qui n'est pas la règle d'ailleurs, comme les effets de l'intoxication saturnine, de la dyscrasie goutteuse et de toutes les causes analogues, au lieu de subordonner les altérations du rein aux lésions artérielles. On a d'ailleurs singulièrement exagéré l'importance de ces lésions dans leurs rapports avec le rein contracté. Aux observations assez nombreuses où ces altérations sont développées, on en peut opposer de non moins fréquentes dans lesquelles le système vasculaire présente de très légères modifications localisées, tantôt sur quelques artères périphériques, celles du cerveau en particulier, tantôt sur les gros troncs comme l'aorte.

Les néphrites chroniques avec atrophie sont en somme *des néphrites par élimination lente* de poisons ou de substances toxiques dont la puissance inflammatoire est mesurée. Pour que la démonstration fût complète, il faudrait pouvoir reproduire par l'expérimentation les différentes lésions qui conduisent au rein contracté. Ce résultat a été obtenu, on le sait, par Charcot et Gombault avec le plomb. Si leur description diffère quelque peu de celle qui a trait aux altérations similaires observées chez l'homme, cela tient en partie à la facilité avec laquelle se produisent chez les cobayes des concrétions calcaires dans les tubes contournés.

Il nous paraît actuellement oiseux de nous demander si le rein atrophique a passé par une période de gonflement ou d'hypertrophie. L'exposé, peut-être un peu long, qui précède, montre que dans la plupart des cas il n'en doit pas être ainsi. C'est en somme un détail sans importance; on comprendra sans peine, au point de vue pathogénique, la différence fondamentale qui existe entre l'action d'une cause qui procède par une série d'inflammations partielles et donne lieu à une évolution de néphrite chronique d'emblée et les processus si différents que l'on voit attaquer le rein dans les néphrites aiguës ou subaiguës avec une impétuosité qui rend bien compte des lésions constatées à l'autopsie.

Étiologie. — L'étude des lésions du rein atrophié permet d'affirmer que l'affection s'est prolongée pendant une période toujours longue bien qu'indéterminée. De toutes les causes actuellement connues, celle qui peut être présentée comme la plus commune et l'une des plus saisissantes dans son influence sur le rein est l'*intoxication saturnine*.

Saturnisme. — Depuis les travaux d'Ollivier [1] et de Lancereaux [2] qui signala tout d'abord la fréquence de l'albuminurie chez les saturnins, les auteurs qui cherchaient une étiologie précise à la néphrite atrophique reconnurent l'exactitude de cette vue. Garrod, Grainger-Stewart, Dickinson ont publié des observations confirmatives. Sur 42 cas d'intoxication saturnine, Dickinson vit mourir 26 de ses malades de néphrite chronique. Bartels signale ce fait sans se prononcer sur son importance. Wagner, sur 150 cas de petit rein, en attribue 15 au saturnisme.

Il convient sans doute, ainsi que le remarque Rendu, fait déjà signalé plus haut, de tenir compte de l'association possible de la *goutte* avec l'*intoxication saturnine* dans la production des accidents, mais la *néphrite est beaucoup plus fréquente chez les saturnins que la goutte*, ce qui démontre nettement l'action directe du plomb sur la lésion rénale. Les observations à l'appui sont aujourd'hui assez nombreuses pour dissiper toute équivoque; d'un autre côté, les expériences d'Ollivier, celles plus récentes et si démonstratives de Charcot et Gombault, ont définitivement clos la discussion. L'examen chimique démontre de plus que le plomb s'accumule dans le rein, et l'observation prouve qu'il passe dans l'urine, mais en petite quantité [3].

L'intoxication saturnine réunit au plus haut degré les conditions les plus favorables au développement de la néphrite atrophique, par la répétition et

(1) Ollivier. Thèse de Paris, 1863, et *Arch. gén. de méd.*, 1863.
(2) Lancereaux. *Union médicale*, 1863.
(3) H. Lavrand. La néphrite des saturnins. *Monographies clin.*, 1899.

la succession à courts intervalles d'irritations dont la lésion rénale est la conséquence presque inévitable. Cette complication s'observe, en France, surtout chez les *peintres en bâtiment* et les *typographes*; mais, ainsi que le font remarquer si justement Lecorché et Talamon, il y a lieu d'incriminer les autres modes d'introduction du plomb dans l'économie par les substances alimentaires conservées ou frelatées et même les boissons, comme l'eau dans certaines conditions de réserve et d'écoulement (A. Gautier).

Goutte. — A côté du saturnisme, dans l'ordre des causes les plus importantes de l'atrophie rénale, on doit placer la *goutte*. Todd, en donnant au *petit rein contracté* le nom de *rein goutteux*, a consacré d'une manière frappante la réalité de cette influence pathogénique (Rendu). On peut, dit cet auteur, avancer dans une certaine mesure que la circonscription géographique de la goutte est celle de la sclérose rénale et que l'étiologie de l'une est en grande partie celle de l'autre. Ceci expliquerait la fréquence de la néphrite atrophique observée en Angleterre (Johnson, Dickinson) et sa rareté en Allemagne.

Bartels, en effet, accepte avec les auteurs anglais cette influence de la goutte; mais, n'ayant observé qu'un seul goutteux, il ajoute qu'il lui est impossible de porter un jugement sur la fréquence de l'inflammation chronique des reins dans la dyscrasie urique.

La présence des dépôts d'*urate de soude* dans les canalicules et dans le tissu conjonctif, démontrée par Castelnau, Garrod, Lancereaux, Charcot et Cornil, était considérée comme la caractéristique anatomique de cette variété d'altération rénale.

Rendu, dans une importante monographie(1), joint à ces faits connus le résultat d'une observation personnelle et relève aussi la description si remarquable que Rayer nous a laissée du rein goutteux. Il est vrai que Rayer, ainsi que Chomel et Civiale, visent surtout les altérations du rein dans la gravelle, mais les relations de la gravelle et de la goutte sont parfois si intimes qu'il est impossible de les séparer. Laissant de côté les observations où des calculs et des graviers sont déposés au niveau du bassinet et des uretères, Rayer a pu décrire l'encombrement des tubes urinaires par des cristaux d'*acide urique* jusqu'au niveau de la substance corticale, formant des amas visibles sous la membrane d'enveloppe. D'ailleurs, ainsi que le fait remarquer Ebstein, on ne doit pas s'attendre à rencontrer chez les goutteux des infarctus uratiques ou uriques dans le rein. Ces dépôts peuvent manquer, la néphrite chronique n'en existe pas moins, et son origine goutteuse ne fait aucun doute.

Rhumatisme. — Le *rhumatisme* n'a pas, à beaucoup près, la même influence fâcheuse sur le développement de la néphrite interstitielle, mais néanmoins on ne saurait le mettre complètement hors de cause (Rendu). C'est avec raison que ce facteur étiologique est considéré par Guéneau de Mussy comme un des plus importants dans la production de l'athérome artériel. Cet observateur a consacré au développement de cette thèse une de ses cliniques les plus attrayantes.

Quand on songe aux désordres si graves que peuvent provoquer, au niveau du cœur et des gros vaisseaux, les attaques de rhumatisme articulaire, il est

(1) Rendu. Art. Goutte in *Dict. encycl. des sc. méd.*

impossible de nier *a priori* l'influence possible de cette maladie infectieuse dans la genèse des atrophies rénales.

Le rhumatisme agirait, comme la goutte, par une série d'attaques laissant chacune, à sa suite, le filtre rénal amoindri. Cette importante question doit susciter de nouvelles recherches. A cette hypothèse on peut opposer des arguments d'une certaine valeur, en particulier le caractère essentiellement transitoire de l'albuminurie qui accompagne l'attaque de rhumatisme articulaire aigu, et l'excessive rareté des atrophies rénales chez les cardiaques (Teissier, Brault).

Alcool. — A propos de l'étiologie des néphrites subaiguës, nous avons déjà signalé les divergences si nombreuses des auteurs touchant le rôle de l'alcool; nous retrouvons, au sujet des atrophies rénales, les doctrines les plus opposées. Christison et Rayer, on le sait, plaçaient l'*alcoolisme* et l'abus des boissons spiritueuses au premier rang des causes déterminantes des néphrites chroniques.

Des médecins, dont l'autorité est également reconnue, refusent à l'alcool toute action pathogène. Bartels est aussi catégorique dans son affirmation que l'étaient autrefois Christison et Rayer. « Parmi tous les individus, dit-il, affectés d'atrophie primitive des reins, trois seulement étaient notoirement connus pour être adonnés à l'eau-de-vie, mais on savait aussi bien que les autres étaient des tempérants sous ce rapport. — Si, en Angleterre, les résultats de l'observation sont différents, cela tient peut-être à ce qu'on y absorbe l'alcool sous une forme plus concentrée, et combinée avec de l'essence de genièvre sous le nom de gin. Il semble évident que si l'on absorbe en excès des substances qui activent la fonction des reins, ces organes peuvent éprouver des altérations pathologiques. »

Grainger-Stewart (¹), tout dernièrement encore, dit, à propos de la néphrocirrhose, que l'alcoolisme est une cause bien connue de la maladie, et cela non seulement chez ceux qui s'y livrent d'une manière ostensible, mais encore chez ceux qui boivent trop sans aller jusqu'à l'ivresse.

Lancereaux, après avoir accepté l'idée de Rayer, de Christison et de Johnson, refuse aujourd'hui avec Dickinson toute importance à l'alcool; il soutient que l'altération rénale qui survient chez les alcooliques est invariablement la *dégénérescence graisseuse.*

Dickinson, pour infirmer la valeur de l'alcoolisme dans l'étiologie du rein atrophique, s'appuie sur l'argument suivant : Parmi cinquante-deux alcooliques succombant à des accès de delirium tremens, trois fois seulement l'existence d'une néphrite interstitielle a été relevée. D'autre part, il n'y a aucun rapport entre la répartition de l'alcoolisme et la fréquence des affections rénales, celles-ci étant souvent très rares dans les districts où l'ivrognerie est répandue, fréquentes dans ceux où la population est sobre.

Rendu (²), discutant cette opinion, rappelle que Grainger-Stewart a montré que sur 100 cas de sclérose rénale on trouvait 15 cas de cirrhose du foie, ce qui semble indiquer l'influence d'une cause commune ; il cite l'opinion de Roberts sur la néphrite alcoolique observée chez les goutteux. Elle se manifeste chez

(¹) Grainger-Stewart. *Leçons clin. sur les gr. sympt.* L'albuminurie, 1892, p. 92.
(²) Rendu. *Étude comparative des néphrites chroniques.* Thèse d'agrég., 1878.

des gens d'un certain âge, qu'on ne saurait appeler des buveurs de profession, mais qui depuis de longues années ont contracté l'habitude de prendre chaque jour des liqueurs alcooliques en léger excès. Cet *alcoolisme subaigu et latent* des gens du monde, dit Rendu, sur lequel a insisté Leudet avec tant de raison, me semble être la cause véritable, dans une foule de circonstances, de la *néphrite interstitielle*.

Entre ces opinions extrêmes il est difficile de prendre parti, et cela pour deux motifs. Le premier, c'est que rien n'est moins précis que la dénomination générale d'alcoolisme. C'est avec raison que l'on sépare aujourd'hui les buveurs de vin des buveurs de bière, de ceux adonnés aux liqueurs très riches en alcool ou modifiées par l'adjonction d'essences variées. On ne peut raisonner sur ce sujet qu'au moyen de documents mieux établis.

Malgré tout, il paraît bien difficile de refuser à l'alcoolisme une influence réelle sur le développement des lésions chroniques du rein. Il est vrai que dans ces derniers temps on est allé jusqu'à nier le rôle de l'alcool dans la production de la cirrhose du foie. S'il est exact que cette dernière affection s'observe chez des malades non alcooliques, et parmi ceux qui sont adonnés à l'alcool ne se développe que chez le petit nombre, cela ne signifie en rien que l'alcool ne joue pas un rôle des plus efficaces dans son développement. On doit tenir compte non seulement de l'intoxication, mais des prédispositions individuelles, peut-être aussi de la simultanéité d'action d'autres facteurs, dont la présence est nécessaire, et dont la nature nous échappe.

Quant aux résultats négatifs de la pathologie expérimentale, ils n'ont pas de signification importante, si l'on se rappelle la difficulté que l'on éprouve à rendre les animaux alcooliques. L'homme supporte au contraire des doses considérables de cette substance, sans paraître en souffrir pendant de longues années. Enfin on doit tenir compte de l'association fréquente de l'alcoolisme à d'autres maladies, *goutte*, *intoxication saturnine*, *paludisme*, *syphilis*, et reconnaître que si son action paraît douteuse quand il est isolé, elle paraît certaine dans les circonstances auxquelles nous faisons allusion. Son influence peut expliquer le réveil ou l'aggravation d'une lésion rénale et, par la destruction progressive de la glande, participer dans une certaine mesure à l'atrophie consécutive.

Il est facile de constater que les trois intoxications principales dont nous venons d'étudier l'influence sur la production de la néphrite chronique (intoxication saturnine, alcoolique, goutteuse) agissent par un mécanisme très analogue. Si les lésions terminales présentent des différences de détail et d'aspect, c'est néanmoins à la suite d'une série d'irritations que l'atrophie du rein est obtenue.

Paludisme. — On conçoit moins aisément que certaines maladies infectieuses provoquent des altérations rénales dont l'atrophie avec induration marque le terme ultime. D'après Bartels, Kelsch et Kiener, Soldatow, cela ne saurait faire de doute pour les formes prolongées de la *néphrite palustre*, non plus qu'à la suite d'attaques successives de *congestion rénale* avec *hémoglobinurie*. On peut étendre ce raisonnement à *la syphilis*, dont les lésions semblent pouvoir se terminer par atrophie simple ou combinée à la dégénérescence amyloïde.

L'atrophie rénale peut sans doute aussi succéder aux assauts réitérés de plusieurs des maladies infectieuses dont l'influence pathogénique est aujourd'hui démontrée, une seule de ces attaques ne laissant comme résidu que des lésions réparables ou compatibles avec un fonctionnement régulier du rein.

L'apparition chez une même personne d'une *néphrite scarlatineuse*, d'une *néphrite typhoïde* survenue quelques années après, d'une néphrite grippale, ou de quelque autre maladie à détermination rénale, pourrait expliquer ainsi l'existence de néphrites chroniques dont on cherche en vain la cause. Toutes ces hypothèses, plausibles grâce au rôle présumé des maladies infectieuses, paraissent sur le point d'être démontrées. On doit en dire autant de certaines maladies dyscrasiques comme le *rhumatisme chronique progressif*, et des dyspepsies avec fermentations intestinales.

Scarlatine. — Nous pouvons affirmer aujourd'hui que la scarlatine est une des maladies dont l'action peut se traduire sur le rein par des atrophies extrêmement accusées.

Plusieurs de nos observations ont été publiées dans un rapport au Congrès de Moscou (1897). On les trouvera réunies avec plus de détail dans la thèse de Montignac (¹). Ce travail contient aussi l'observation de Bright (1836) (²), citée déjà par Rayer, celles de Potain, de Lecorché et Talamon, de Castaigne, pour ne citer que les principales.

Dans la première de nos observations, le poids des reins était de 97 et 95 grammes, le cœur pesant 650 grammes ; dans la seconde de 90 et 80 grammes. Nous relevons successivement les poids de 75 et 65 grammes pour les reins, de 560 grammes pour le cœur (Castaigne), de 45 grammes pour chaque rein, dans une observation inédite de Poulain, recueillie dans le service d'Œttinger.

Les âges des malades étaient de 37 ans (Bright), de 45 et 24 ans dans nos deux observations, de 35 ans (Castaigne), de 37 ans (Poulain). D'autres observations comme celles de Potain, de Lecorché et Talamon concernent des malades encore en traitement vers les mêmes âges. Mais, on le voit, la mort survient en somme à un âge peu avancé.

Heubner (³), dans une communication faite sur la néphrite chronique et l'albuminurie chez les enfants, après avoir montré qu'en général les maladies infectieuses donnent lieu à des albuminuries qui disparaissent avec l'âge, est obligé de faire les réserves suivantes. Cependant, il y a des faits qui montrent que le pronostic à longue échéance est grave. Ainsi Aufrecht a publié l'observation d'un malade, chez lequel l'albuminurie suite de scarlatine est survenue à 9 ans et qui est mort à 28 ans de néphrite interstitielle constatée à l'autopsie. Dixon-Mann a observé un cas analogue : scarlatine et albuminurie à 14 ans, et mort par urémie à 42 ans. Heubner cite deux autres cas personnels : dans le premier la néphrite, survenue à l'âge de 8 ans, avait amené la mort à 31 ans, dans le second la néphrite fut constatée à l'âge de 4 ans et le malade succomba à 28 ans.

Chez les femmes, il est assez difficile de faire la part de la gravidité, d'autant

(¹) J. Montignac. Atrophie rénale consécutive à la scarlatine. *Thèse Paris*, 1897.
(²) Bright. *Guy's hospital Reports*, 1836, p. 345.
(³) Heubner. La néphrite chronique et l'albuminurie chez les enfants. *Congr. de méd.*, Moscou, 1897.

que dans plusieurs observations ces deux conditions se trouvent réunies. D'ailleurs nous allons voir que la néphrite gravidique peut à elle seule entraîner les mêmes effets.

Pour en terminer avec la scarlatine, nous dirons qu'elle peut revendiquer dans l'histoire des néphrites toutes les formes : néphrites passagères avec albuminurie plus ou moins fugace, néphrites subaiguës tuant en deux mois, néphrites prolongées amenant la mort en plusieurs mois, néphrites chroniques avec atrophie rénale, permettant une survie assez longue mais dont l'échéance n'est pas moins redoutable pour cela.

Grossesse. Intoxication gravidique. — Nous avons déjà signalé l'influence de la gravidité sur la production de lésions rénales à évolution rapide.

Gaucher et Sergent ont réuni un certain nombre de faits qui leur permettent de penser que la néphrite gravidique tend à passer à la chronicité et à présenter le tableau clinique des néphrites interstitielles.

Déjà, à la suite d'une seule crise d'albuminurie gravidique, on peut voir s'installer le bruit de galop en permanence avec hypertension artérielle; plusieurs attaques peuvent avoir une influence plus rapide accentuant les lésions. Une observation relève chez une primipare de 47 ans une albuminurie forte avec survie d'une année seulement; à l'autopsie les reins étaient de 55 et 60 grammes et le cœur de 560. D'autres femmes moururent à 29 ans, 38 ans, 45 ans, avec symptômes urémiques et hypertrophie du cœur très nette.

Nous pouvons ajouter les deux faits suivants : 1° une femme de 38 ans eut une variole assez sérieuse à l'âge de 8 ans, puis plus tard 6 grossesses sans éclampsie, mais à chacune des grossesses l'albuminurie fut constatée. Les enfants vinrent à terme, mais quatre d'entre eux moururent très peu après l'accouchement. Cette femme fut emportée par des troubles urémiques avec albuminurie forte et bruit de galop. Le cœur était de 450 grammes. Les deux reins gris rougeâtre et granuleux pesaient chacun 70 grammes; 2° une femme de 26 ans eut à 18 ans et demi une grossesse avec albuminurie et crises d'éclampsie. Elle succomba six ans après sans que jamais l'albuminurie et les signes de néphrite aient disparu; à l'autopsie le cœur était de 480 grammes, les reins de 85 et 75 grammes.

A côté de ces observations nous en avons d'autres où l'on trouve, comme pour la scarlatine, des formes subaiguës et des formes prolongées avec des reins, soit de volume moyen, soit assez gros. La série se trouve donc complète comme pour la scarlatine.

Nous pouvons aujourd'hui comprendre l'importance des faits qui précèdent. Des maladies à crises peu nombreuses comme le paludisme, à crises uniques ou multiples comme l'intoxication gravidique, à crises certainement isolées comme la scarlatine, peuvent au même titre que la syphilis ou que les intoxications lentes comme l'intoxication saturnine et la goutte provoquer de tels désordres dans le rein qu'il en résulte des atrophies totales de la glande. Objectivement, les lésions sont comparables; cliniquement, la succession des troubles est la même. Quelle explication donner de ces faits?

Pour la scarlatine et l'intoxication gravidique isolée, on ne peut émettre que l'hypothèse suivante : Les reins profondément désorganisés par une seule aggression toxi-infectieuse peuvent subir une destruction partielle considérable

comme s'ils avaient été réséqués. L'équilibre fonctionnel se rétablit avec les unités glandulaires conservées, mais c'est là une situation instable qui doit aboutir un jour à la période d'insuffisance et à l'urémie en passant par l'hypertrophie du cœur compensatrice.

Age. — Reste à examiner l'*influence de l'âge* sur le développement de la néphrite avec atrophie. Lecorché relevait autrefois, d'après les statistiques des auteurs anglais et les siennes propres, 308 cas de néphrite interstitielle, dont un seul observé avant vingt ans, tandis que 216 ont trait à des malades compris entre quarante et soixante-dix ans. Dans l'extrême vieillesse, cette tendance à la sclérose s'accentuerait davantage; d'ailleurs le rein sénile, par bien des côtés, appartient à la néphrite interstitielle (Rendu).

Citant la thèse de Lemoine, Rendu conclut que cette affection devient plus fréquente avec l'âge, puisque sur 75 vieillards de soixante-dix à soixante-quinze ans on la rencontre plus ou moins développée, 26 fois, c'est-à-dire dans plus du tiers des cas.

Comme dans ce nombre sont comprises les néphrites incomplètes et partielles, ce chiffre ne paraît pas, en somme, très élevé; il reste, en effet, 47 vieillards de soixante-dix à quatre-vingt-quinze ans sur lesquels on n'a pas trouvé trace de sclérose rénale. Si quelque chose peut surprendre dans cette statistique, étant donné l'âge des personnes, ce n'est pas le nombre de cas où le rein a été trouvé malade, *mais, au contraire, le nombre très élevé où il a été reconnu indemne.*

Gull et Sutton, d'après Bartels, cherchent aussi à démontrer que l'affection appartient à l'âge avancé. Ainsi ces auteurs, sur 336 examens cadavériques pratiqués chez des individus d'âge différent, trouvent une fois la maladie sur 44 malades de dix à vingt ans, tandis qu'elle existait 11 fois sur 13 autopsies d'individus morts entre soixante et soixante-dix ans. Je reconnais volontiers, dit Bartels, que la cirrhose des reins se présente rarement dans la jeunesse et bien plus souvent dans l'âge mûr et la vieillesse; mais, mes observations personnelles sont tout à fait en contradiction avec l'opinion de Gull et Sutton, que l'atrophie des reins est une maladie de la vieillesse (*a disease of old age*); en effet, *la plus grande partie des cas observés par Bartels l'ont été avant cinquante ans.*

Grainger-Stewart dit en propres termes que la période de la vie où la néphrocirrhose est la plus commune est l'intervalle de quarante à cinquante-cinq ans; plus tard on la rencontre encore, mais à un degré moindre. D'après les auteurs anglais, les femmes seraient atteintes par rapport aux hommes dans la proportion de 1 à 2, d'après Bartels de 1 à 4.

Si l'on veut se donner la peine de comparer les chiffres précédents et tenir compte de la statistique de Dickinson, citée par Lecorché, on pourra conclure que l'atrophie du rein est beaucoup plus fréquente à la période moyenne de la vie et jusqu'au seuil de la vieillesse que pendant la vieillesse même, puisque, en reprenant les 308 cas cités plus haut, on en trouve 178 jusqu'à cinquante ans et 254 jusqu'à soixante ans, c'est-à-dire 54 seulement passé cet âge.

Nous avons déjà eu l'occasion de dire que la néphrite atrophique, pas plus que l'athérome, n'était un attribut de la vieillesse. Ainsi que le démontre le relevé de Rendu, beaucoup de vieillards, entre soixante-dix et quatre-vingt-

quinze ans, échappent à la sclérose rénale. Chez des personnes très âgées, le cœur, le rein, les vaisseaux peuvent être dans un état d'intégrité parfait. Que si, chez des vieillards, on trouve quelques atrophies glomérulaires avec des tubes effondrés, ce fait n'a aucune importance. Il est naturel que chez des personnes âgées on trouve dans les reins quelques vestiges d'*inflammations partielles*, mais cela ne constitue pas plus une néphrite chronique que la présence de quelques tubercules crétacés au sommet des poumons chez les vieillards n'autorise à dire qu'ils étaient phtisiques, puisque ces lésions n'ont donné lieu à aucun trouble.

Symptômes. — Les symptômes et l'évolution des néphrites chroniques sont bien en rapport avec les considérations générales que nous venons d'émettre au sujet de l'étiologie et de la pathogénie des lésions qui les accompagnent.

Que nous apprend, en effet, l'observation quotidienne? Ce fait important que les néphrites chroniques terminées par induration et diminution de volume de l'organe peuvent évoluer à l'insu du malade et de tous ceux qui l'entourent. Des personnes en pleine santé apparente peuvent être frappées, sans aucun avertissement, de perte de connaissance et ne pas sortir du coma jusqu'à la mort. Dans d'autres circonstances, des convulsions épileptiformes ouvrent la scène, elles se répètent, se rapprochent et l'issue fatale survient, soit dans une crise dernière, soit dans le coma. L'autopsie montre en pareils cas des reins très atrophiés.

La marche peut être moins rapide et la terminaison moins brusque; c'est en deux ou trois semaines ou seulement en quelques jours que la maladie se déroule. Le médecin n'assiste à vrai dire qu'à la dernière période et au dénouement d'une affection préparée de longue date et que rien ne pouvait faire soupçonner. Cette terminaison peut être provoquée par une maladie accidentelle comme un érysipèle, une pneumonie ou toute affection aiguë d'une certaine gravité. Sans cette maladie intercurrente, les accidents auraient pu tarder encore à se manifester, car il n'existait aucun trouble de la santé générale.

Ces faits ne constituent pas la règle, les néphrites chroniques ont presque toujours une histoire clinique évidente dont on suit facilement les diverses péripéties. Ces exemples démontrent seulement que pendant un temps considérable, se chiffrant sans doute par plusieurs années, le rein peut suffire au travail quotidien nécessité par la dépuration urinaire. La seule condition pour que cette longue survie soit assurée, c'est que les lésions dont sont atteints ces organes se développent ou se succèdent avec lenteur, limitant chaque jour le champ de l'élaboration rénale. Dès l'instant où le processus de destruction est plus actif et procède par poussées plus franches et plus aiguës, des troubles apparaissent qui ne permettent pas de méconnaître la maladie et suffisent à porter un diagnostic précoce. On pourra remarquer que cette persistance de la fonction, alors qu'il est déjà en partie détruit, ne constitue pas pour le rein une sorte de privilège. La pathologie des autres organes nous en offre de fréquents exemples et l'on trouve en particulier l'équivalent de cette évolution singulière dans plusieurs variétés de cirrhose atrophique du foie.

Ceci ne veut pas dire que les malades chez lesquels se produisent des accidents si subits et si rapidement mortels n'aient jamais présenté de symptômes

indiquant que chez eux la santé était depuis quelque temps ébranlée ou chancelante, mais cette évolution particulière à certaines atrophies rénales établit que la santé peut être assez bien conservée pour que les malades n'éprouvent aucune préoccupation et ne changent rien à leur manière de vivre.

Le rein laisse filtrer l'urine jusqu'à la dernière limite, et lorsque le maximum des lésions est atteint, toute fonction se supprime et les accidents mortels ne tardent pas à se manifester. Aussi est-ce dans les circonstances où la maladie se termine d'une façon foudroyante par urémie convulsive ou comateuse d'emblée, que les reins offrent l'atrophie la plus complète. Les observations ayant trait à une pareille évolution sont très nombreuses.

Si on place en regard les observations où les malades ont été emportés par une hémorragie cérébrale ou toute autre complication, on trouvera des reins dont l'atrophie est moins avancée, pour parler plus exactement, des reins dont la partie glandulaire est moins détruite. Ils ont parfois conservé leur volume habituel, malgré les granulations dont leur surface est chagrinée.

L'expérience nous apprend, en effet, que l'hémorragie cérébrale est un accident qui peut survenir à toutes les périodes des néphrites chroniques sans avoir avec elles d'autre rapport que celui d'être soumise quelquefois aux mêmes influences étiologiques.

Mais la règle, avons-nous dit, c'est que les néphrites chroniques se dénoncent par l'apparition d'un certain nombre de signes et de symptômes dont le mode particulier de groupement, la succession, ou l'alternance, suffisent à poser le diagnostic. Les malades remarquent que, depuis un certain temps, ils ressentent, à propos des occupations les moins pénibles, une certaine lassitude; tout travail amène chez eux de la fatigue et parfois de l'essoufflement : sous l'influence de ces modifications le caractère se transforme; consciemment ou à son insu le malade devient inquiet, irritable ou morose (Bartels). La mémoire se perd, le jugement est moins droit, les malades sont plus sensibles à l'action de l'alcool et aux substances nervines (G. Stewart).

La peau du visage est pâle et sèche, plus tard elle devient terreuse, les artères temporales sont quelquefois nettement dessinées sous le tégument. La saillie de ces artères n'est pas due, comme on pourrait le penser, à une induration de leurs parois, mais à l'hypertension généralisée à tout le système artériel. Dieulafoy désigne cette modification sous le nom de *signe de la temporale*. Si, tout en interrogeant les malades, on vient à chercher *le pouls*, on est frappé de sa *dureté*, de sa *tension* et de son caractère bondissant. Ces caractères du pouls sont assez remarquables pour que Traube ait dit qu'ils permettaient à eux seuls d'affirmer l'existence de l'affection rénale. Ils ont été retrouvés tels par Mahomed et Potain, et depuis par tous les médecins qui ont étudié cette question. Ces modifications du pouls sont toujours en rapport avec une exagération de la tension artérielle, qui peut atteindre de 25 à 26 au sphygmomanomètre.

Un signe qui ne manque pour ainsi dire jamais, c'est le redoublement du premier bruit appelé par Bouillaud *bruit de galop*, si remarquablement étudié par Potain dans un mémoire désormais classique [1]. Il a la même signification

[1] Potain. Du rythme cardiaque appelé bruit de galop. *Soc. méd. des hôp.*, juillet 1875.

que le pouls tendu et vibrant dont nous venons de parler. Il est intimement lié à l'*hypertrophie du cœur* portant principalement sur le ventricule gauche, dont la pointe bat en dehors et au-dessous du mamelon dans le sixième ou septième espace intercostal. Les battements du cœur sont vigoureusement frappés avec une accentuation particulière du second claquement valvulaire constaté pour la première fois par Traube, en 1859, et auquel Bartels donne le nom de *son claqué diastolique*. Lorsque tous ces signes sont réunis et que l'on trouve en même temps un peu d'albumine dans l'urine, le diagnostic est certain.

On sait que pour Mahomed [1] la tension artérielle serait accrue avant même que l'urine devienne albumineuse et que le rein soit altéré. Beaucoup d'auteurs se sont élevés contre la réalité de ce stade *pré-albuminurique*, et nous partageons entièrement leur manière de voir. Grainger-Stewart [2] affirme que, d'après ses propres recherches, il lui est impossible d'accepter une pareille théorie. L'hypertension artérielle dérive toujours, dit-il, de l'attaque rénale, et « je dirais volontiers, jusqu'à un certain point, que plus longtemps dure la néphrite, plus considérable est l'hypertension. Elle est habituellement très marquée dans les premières semaines de l'inflammation, *et les néphrites diffuses à longue échéance* la déterminent avec la même intensité que la néphrocirrhose, à moins qu'une raison fortuite n'empêche le développement de l'hypertrophie cardiaque ». L'observation de chaque jour démontre le bien fondé de cette opinion.

En appliquant la main sur la région ventriculaire du cœur, on aperçoit au moment de la systole un double battement dont le second terme correspond au choc habituel de la pointe. Le premier soulèvement, plus faible et plus vague, est tantôt diastolique, tantôt présystolique. A l'auscultation on trouve un bruit anormal qui se place immédiatement avant le choc de la pointe, « le précédant d'un temps quelquefois assez court, toujours notablement plus long cependant que celui qui sépare les deux parties d'un bruit dédoublé en général, et presque toujours notablement plus court que le petit silence. Ce bruit est sourd, beaucoup plus que le bruit normal ; c'est un choc, un soulèvement sensible, c'est à peine un bruit. Quand on a l'oreille appliquée sur la poitrine, il en affecte la sensibilité tactile plus peut-être que le sens auditif. Le point où on le perçoit le mieux est un peu au-dessus de la pointe du cœur, en tirant vers la droite ; mais on le peut quelquefois distinguer dans toute l'étendue de la région précordiale » (Potain).

Ce bruit indique que les oreillettes sont hypertrophiées et que la réplétion du ventricule se fait avec une brusquerie inaccoutumée, *c'est un bruit de diastole* ou *de distension ventriculaire*.

Quel est le mécanisme de l'hypertrophie du cœur dans l'atrophie progressive du rein ?

Bright supposait que le sang altéré dans sa composition apporte directement à l'organe une excitation anormale, ou modifie les capillaires et les petits vais-

(1) MAHOMED. The etiology of Bright's disease and the prealbuminuric stage. *Med.-chir. Trans.*, 1874. — The relation between arterial distension and albuminuria. *Brit. med. journ.*, 1874.

(2) GRAINGER-STEWART. *L'albuminurie*, trad. Beugnies, 1892.

seaux, de telle sorte que le cœur est obligé de se contracter avec plus d'énergie pour assurer la circulation dans les branches de petit calibre. *L'hypertrophie du cœur semble la conséquence de la progression de la lésion rénale.* Dans la majorité des cas où le cœur était hypertrophié, dit Bright, la dureté et la rétraction du rein étaient assez prononcées pour faire supposer à l'affection une durée déjà longue.

A la théorie dyscrasique énoncée par Bright se rattachent les noms de Johnson, Ewald, Israël, Potain. Les substances retenues provoqueraient directement l'hypertrophie du cœur et des vaisseaux (Johnson, Ewald, Israel), ou bien un tonus exagéré au niveau des capillaires avec hypertrophie consécutive (Potain).

Traube affirme, de son côté, que le rétrécissement progressif des vaisseaux du rein est la cause directe de l'hydrémie, de la pléthore vasculaire et de l'augmentation de volume du cœur.

Mahomed, Galabin, Gull et Sutton, nombre d'auteurs à leur suite, placent la résistance à la circulation non dans le rein lui-même, comme Traube, mais dans les vaisseaux périphériques par suite de lésions scléreuses aboutissant au rétrécissement de ces conduits.

Enfin Buhl accepte l'existence d'une myocardite contemporaine de l'affection rénale, le cœur s'hypertrophierait consécutivement. Debove et Letulle ont défendu l'idée d'une myocardite scléreuse avec augmentation de volume du cœur consécutive à l'irritation provoquée par l'inflammation interstitielle sur la fibre cardiaque elle-même.

De ces théories, une seule subsiste, celle de Traube, qui subordonne l'hypertrophie du cœur aux lésions du rein; elle est d'ailleurs conforme à l'une des propositions de Bright, que l'augmentation de volume du cœur semble la conséquence de la lésion rénale progressive.

Cette théorie se trouve chaque jour confirmée par la *clinique* et l'*expérimentation*. La clinique montre que toutes les altérations du rein peuvent aboutir à l'hypertrophie cardiaque. Dans *les néphrites subaiguës*, l'hydrémie augmente, l'eau du sérum passe de 780 ou 800 pour 1000 à 900 pour 1000 (Lecorché et Talamon), la pression artérielle s'élève (Mahomed, Riegel), l'obstruction rénale est d'ailleurs manifeste, ainsi que le prouvent l'étendue et la gravité des lésions. Le cœur se dilate d'abord, d'où une insuffisance fonctionnelle de la mitrale et une exagération de la matité précordiale (Lecorché).

A cette phase de dilatation en succède une autre où l'énergie de la contraction se rétablit et l'hypertrophie survient. Les autopsies pratiquées par Goodhart, Steffen, Riegel, Silbermann, Friedländer, les statistiques publiées par Bamberger, Galabin, Ewald, Vais, Spatz l'établissent d'une manière irréfutable. En cas de guérison, au moment de la convalescence, le cœur reprend ses dimensions normales et l'hydrémie ainsi que l'hypertension artérielle disparaissent.

Dans les *néphrites prolongées*, l'hypertrophie se développe par soubresauts qui succèdent à autant de phases de dilatation plus ou moins durable (Lecorché et Talamon).

Enfin, dans les *atrophies les plus lentes du rein*, chacun peut constater l'exactitude de la proposition de Bright, à laquelle toutes les statistiques donnent une éclatante confirmation, au point qu'il est possible de dire que dans ces con-

ditions la règle devient une loi. En résumé, toutes les néphrites, en élevant la pression artérielle, réclament du cœur un surcroît de travail; l'hypertrophie du ventricule gauche en est la conséquence presque forcée.

On avait cru pouvoir trouver cette théorie en défaut par cette objection, que les atrophies du rein, consécutives aux lésions des conduits excréteurs, ne provoquent pas en général de modifications du muscle cardiaque. C'est là une erreur. Déjà Potain, dans son mémoire sur le bruit de galop, citait plusieurs observations de rétrécissement de l'urètre (Roth), d'hydronéphrose (Friedreich), d'hypertrophie de la prostate (Potain), où l'augmentation du cœur avait été constatée.

De nouveaux faits publiés par Exchaquet, Pitres, Weill de Lyon, Thouvenet, à propos des lésions des voies urinaires, par Straus et Artaud dans 8 faits de cancer de l'utérus, conduisent aux mêmes conclusions.

D'après Furbringer, l'hypertrophie du cœur pourrait se manifester dans toutes les altérations du rein conduisant à l'atrophie rénale, y compris la tuberculose, la dégénérescence kystique, le cancer, du moment où la lésion est bilatérale et se développe chez des individus vigoureux. Aussi est-on autorisé à dire que toutes les fois que l'hypertrophie manque, c'est que l'affection rénale a pris une allure trop rapide ou que l'état général du malade s'est opposé au travail de compensation.

Par le *rétrécissement simultané des deux artères rénales* (Lewinski), l'*oblitération d'un seul uretère* (Straus), la *ligature d'une seule artère* (Grawitz et Israël), la *suppression du rein*, le *rétrécissement progressif des deux uretères* (Straus), on est parvenu à constater l'augmentation de volume du cœur et surtout l'hypertrophie du ventricule gauche. Ces expériences, sauf la dernière, sont trop différentes des conditions dans lesquelles le cœur se trouve placé à l'état de maladie pour être longuement discutées, et l'on conçoit que d'autres expérimentateurs n'aient obtenu que des résultats négatifs (Rosenstein, Simon, Zander).

Du moment que l'un des reins conserve son intégrité, l'équilibre se rétablit bientôt et le cœur ne s'hypertrophie pas. Il en est tout autrement dans les néphrites expérimentales, où nous trouvons des documents d'une grande valeur. Charcot et Gombault signalent l'hypertrophie du cœur chez deux cobayes qui avaient longtemps survécu à l'intoxication saturnine, l'un d'eux présenta même de la polyurie; Charrin observe les mêmes résultats à la suite de la *néphrite pyocyanique*, Grancher et Martin dans plusieurs observations de néphrite consécutive aux *vaccinations anti-tuberculeuses*. Ici les faits sont comparables à ceux que fournit la pathologie humaine, il s'agit d'intoxications chroniques, aucune objection n'est possible.

Ce complément de preuves apporté par l'expérimentation est aujourd'hui des plus précieux dans l'interprétation des phénomènes qui président à l'hypertrophie du cœur au cours des néphrites. Dans beaucoup de ces faits, en particulier, de même que dans un grand nombre de lésions du rein observées chez l'homme, le système vasculaire central ou périphérique est absolument indemne, les gros vaisseaux et les capillaires n'ont subi aucune atteinte. C'est donc aux seules altérations du rein qu'il faut attribuer une influence dans les modifications que subit ultérieurement le muscle cardiaque.

La *résistance que le rein atrophié oppose aux injections* a été expérimentalement démontrée par Bright et Toynbee. Dickinson, reprenant ces expériences,

injecte de l'eau à la température du corps dans les artères rénales; il obtient un écoulement de 5690 grammes de liquide en dix minutes à travers un rein normal; avec la même pression dans le même temps, le débit ne fut, à travers un rein atrophié, que de 775 grammes (Lecorché et Talamon). Cette expérience indique l'effort que doit fournir le cœur dans les dernières périodes de la néphrite atrophique. L'énergie développée par le muscle est d'ailleurs proportionnelle à la résistance qu'il rencontre, beaucoup moindre, par suite, dans les premières phases de la maladie.

D'après ce qui précède, il paraît établi que l'hypertrophie du cœur dans les néphrites ne reconnaît pas d'autre raison que l'obstacle opposé par la lésion progressive du rein et l'excès de tension artérielle qui en résulte. Cependant il est possible que la circulation périphérique soit influencée par une irritation réflexe partie du rein pour aboutir aux capillaires. Ce tonus exagéré avait été considéré par Potain comme l'un des facteurs capables d'augmenter la résistance dans les capillaires et de provoquer l'effort réactionnel du cœur. Malgré les recherches de Weill, ce mécanisme est encore discutable; on comprendrait mieux que, par une *sorte de sympathie organique*, la lésion du rein fût le point de départ d'une excitation permanente destinée à maintenir en éveil la contraction cardiaque.

L'hypertrophie du cœur dans la néphrite atrophique porte, soit exclusivement sur le ventricule gauche, soit à la fois sur les deux cœurs. Dans ce dernier cas, on relève toujours des modifications de la petite circulation, secondaires à d'anciennes lésions du poumon ou à des lésions organiques du cœur. Habituellement, le muscle est ferme, rouge; les piliers sont épais, charnus; la paroi du ventricule gauche peut avoir deux centimètres et demi à trois centimètres d'épaisseur; les orifices sont souples.

L'extrémité des piliers ne présente aucune induration; en tous cas, si parfois elle est blanchâtre, elle n'offre jamais cette transformation fibroïde si marquée dans la plupart des lésions de l'orifice mitral.

Quant à la myocardite, nous l'avons dit, elle est exceptionnelle dans le cours des néphrites chroniques; si certains auteurs l'ont signalée, cela ne peut résulter que d'une coïncidence.

Nous pouvons ajouter que, dans toutes les observations que nous avons recueillies ou qui nous ont été communiquées dans ces dernières années, nous n'avons jamais trouvé la moindre trace de myocardite soit dans la paroi, soit au niveau des piliers. Le ventricule gauche s'est montré tantôt *globuleux* avec cavité étroite, *hypertrophie dite concentrique*, tantôt à la fois *hypertrophié et dilaté*. Le poids moyen du cœur est de 500 grammes, il varie de 400 à 700. En résumé, l'hypertrophie du cœur dans les néphrites chroniques est une hypertrophie simple consécutive au trouble apporté à la circulation par l'atrophie progressive des deux reins.

L'hypertrophie cardiaque et la haute tension du pouls sont inséparables de *la polyurie*. Ce trouble de la fonction rénale complète avec l'albuminurie la série des symptômes les plus importants observés à la période d'état des atrophies rénales. Il en existe sans doute plusieurs autres dont la valeur est indéniable puisqu'ils contribuent pour leur part à la découverte d'une néphrite latente. Il en sera question plus loin.

Urines. — Chez les polyuriques, la quantité quotidienne des *urines* est augmentée ; de plus, il est facile de reconnaître que les malades urinent plus fréquemment la nuit que le jour. En relevant cette particularité connue bien avant lui, Bartels ajoute que les malades peuvent quelquefois rester plusieurs heures de la journée sans éprouver le besoin d'uriner.

Dieulafoy a de nouveau montré que, sous le nom de polyurie, on avait confondu deux symptômes bien distincts : l'un, la *polyurie proprement dite*, correspond à un fait d'observation exacte, c'est l'augmentation de la quantité des urines pendant les vingt-quatre heures ; l'autre est le besoin qu'éprouvent les malades d'uriner souvent, surtout la nuit. Le premier symptôme est un trouble de la sécrétion urinaire, le second un symptôme vésical.

La vessie, par suite d'excitations nerveuses dont la cause est mal établie, par suite peut-être d'un réflexe ayant son point de départ dans le rein, se contracte plus souvent, mais la quantité d'urine éliminée à chaque miction est restreinte. La miction est parfois douloureuse (Dieulafoy). Certains malades urinent ainsi une vingtaine de fois dans un jour, dont six à dix fois la nuit. Ce dernier symptôme, par opposition à l'autre, mériterait le nom de *pollakiurie.* Bartels a signalé la modification inverse, la polyurie n'apparaîtrait que le jour Un malade que nous avons eu en observation présentait une polyurie nocturne abondante et une *pollakiurie diurne* plus nette encore.

Il est fréquent de voir les malades, au moment où la néphrite est confirmée, accuser des *palpitations* violentes, assez fortes quelquefois pour empêcher tout sommeil (Lecorché). Tout effort soutenu, tout mouvement brusque provoquent une dyspnée considérable, une sorte d'anxiété précordiale permanente, empêchant le malade de se livrer à tout travail actif (Rendu), ces symptômes dépendent de l'hypertrophie du cœur qui s'accentue et du surmenage, conséquence inévitable de l'excès de travail que le muscle doit accomplir.

Les *palpitations* représentent à notre avis un des symptômes les plus fréquents et les plus caractéristiques des atrophies du rein. Elles apparaissent souvent de très bonne heure, persistent pendant toute la durée de l'affection et deviennent extrêmement pénibles. C'est quelquefois le seul trouble dont se plaignent les malades.

C'est à cette même période que l'on voit se grouper la série des symptômes de second ordre dont nous avons parlé. En même temps que les *céphalées* à type hémicrânien (Bartels, Lancereaux) accompagnées de troubles sensitifs de la face, anesthésie partielle pouvant s'étendre aux extrémités, la *cryesthésie* [1] ou sensation particulière au froid (Dieulafoy), on voit se succéder les modifications passagères de la vue : *amblyopie simple*, *hémiopie* et *diplopie* (Ribail) ou permanentes (*rétinite albuminurique*).

En ce dernier cas, l'examen ophtalmoscopique fait constater une forte hyperémie du fond de l'œil avec congestion veineuse intense. Des taches hémorragiques abondantes, surtout au voisinage de la papille, se détachent sur ce fond et suivent du centre à la périphérie la direction des vaisseaux, affectant ainsi la disposition de stries rougeâtres ou de flammèches. De place en place on aperçoit

[1] DIEULAFOY. *Soc. méd. des hôp.*, 1886. — DUNAC. *De la cryesthésie brightique.* Thèse de Paris, 1889.

des plaques isolées, mais qui souvent aussi se confondent et forment autour de la papille une zone blanc jaunâtre, œdémateuse très réfringente. De pareilles lésions ne permettent pas de méconnaître la rétinite albuminurique. Cliniquement, ces désordres se traduisent par une diminution de l'acuité visuelle, allant de l'amblyopie à l'amaurose. Les malades ont le regard vague et atone; plus tard, l'accommodation est lente à se faire, les pupilles sont dilatées.

Pour lire, une quantité considérable de lumière est indispensable, puis la lecture des petits caractères devient impossible; à la longue, les objets prennent des contours indécis, et ne sont plus distingués les uns des autres.

Dans les cas invétérés, les lignes blanches se multiplient; elles correspondent aux parties atrophiées. Pour Grainger-Stewart, les lésions organiques de l'œil dans la néphro-cirrhose dénoncent généralement un mauvais état des centres nerveux. Les altérations relevées au microscope varient du simple œdème (Zenker, Virchow, Von Graefe, Poncet) aux exsudats, aux hémorragies et à la sclérose artérielle des vaisseaux de la rétine (Gowers). Volckers, cité par Bartels, accepte la possibilité d'une amélioration dans les rétinites de la néphrite chronique et la guérison complète dans celles qui accompagnent la néphrite aiguë de la scarlatine et de la grossesse; d'ailleurs il n'est pas certain qu'elles reconnaissent la même pathogénie. D'après Lecorché et Talamon, les lésions rétiniennes observées dans les néphrites chroniques seraient la conséquence de ruptures ou d'oblitérations vasculaires semblables à celles qui produisent l'hémorragie et le ramollissement cérébral(1). Ce mécanisme, accepté par la plupart des ophtalmologistes, pourrait expliquer leur rareté.

Les ophtalmologistes acceptent la distinction de gravité entre les rétinites observées dans les néphrites aiguës et celle que l'on constate dans les atrophies rénales. Pour les premières (néphrite scarlatineuse et néphrite gravidique), les taches présentent des contours moins nets et peuvent se résorber entièrement (Parinaud); pour les secondes, la lésion est beaucoup plus tenace, elle peut apparaître avant que la néphrite se soit manifestée par des signes évidents, et d'après Belt de Washington aurait une valeur pronostique incontestable, la mort survenant dans 85 pour 100 des cas, dès la première année qui suit l'apparition des troubles oculaires, 6 pour 100 des malades seulement dépasseraient la deuxième année.

Les *douleurs lombaires*, les *crampes* dans les mollets et dans différentes parties du corps, crampe des écrivains (Bonnier), torticolis brightique (Dieulafoy), les *bourdonnements d'oreilles*(2), les *fourmillements des doigts* avec sensation particulière de *doigt mort* pouvant gagner le *bras* (Dieulafoy)(3), les *démangeaisons généralisées* qui présentent une ténacité remarquable et sont tellement violentes qu'elles obligent les malades à des grattages continuels et qu'on les voit se livrer à cette manœuvre en dehors de toute conscience lorsque dans les dernières périodes de la maladie ils approchent du coma (Bartels), tous ces signes, constatés en dehors de l'albuminurie, ont une valeur diagnostique très grande.

(1) LECORCHÉ. *De l'altération de la vision dans la néphrite albumineuse.* Thèse de Paris, 1858. — GAND. *De la rétinite brightique sans albuminurie.* Thèse de Paris, 1887.

(2) DIEULAFOY. *France médicale*, 1877. — DOMERGUE. Thèse de Paris, 1881. — BONNIER. Brightisme auriculaire, *Soc. laryng.*, 1892.

(3) ALIBERT. *Des néphrites.* Thèse de Paris, 1880.

Les *épistaxis* sont également très fréquentes, soit à titre de symptôme précoce (Rayer, Aran, Charcot); dans ce cas, elles présentent parfois une abondance telle que Dieulafoy leur a donné le nom d'épistaxis à tamponnement, soit pendant tout le cours de la maladie, quelquefois seulement dans les derniers jours, à une époque où le sang est très altéré, *much injured* (Todd). Elles se montrent surtout le matin au réveil, où sans aucun effort le malade mouche le sang.

Les hémorragies peuvent se faire du côté de la peau sous forme de pétéchies ou de purpura occupant principalement les extrémités, mains et pieds, et les doigts du côté de leur face dorsale. Les irruptions de sang ont quelquefois pour siège les muqueuses de la bouche, des gencives, de l'estomac, de l'intestin, des bronches. Presque constamment ces hémorragies surviennent dans les jours qui précèdent la mort (Bartels). Les hémorragies terminales s'effectuent rarement du côté des voies urinaires ou des organes génitaux; nous y reviendrons plus loin.

Voici la maladie supposée dans son plein, comment va-t-elle se terminer? Bien des éventualités sont possibles, mais, en se fondant sur la majorité des faits, nous pouvons établir que presque tous les malades qui succombent aux progrès de la néphrite chronique présentent l'appareil symptomatique de l'urémie lente (Bartels). L'urémie affecte de préférence la *forme comateuse*; dans des cas plus rares, elle se manifeste par des convulsions épileptiformes. Mais, avant d'en arriver là, elle se traduit cliniquement par une série de troubles que l'on peut rapporter à l'intoxication chronique. Tout d'abord, l'urine présente des variations nombreuses dans sa quantité et dans la qualité des substances qu'elle élimine à l'état normal. C'est le prélude d'une série d'accidents que la limitation progressive du filtre rénal permet de prévoir.

A *la période d'état*, avons-nous dit, le cœur hypertrophié lutte contre la résistance que lui oppose le rétrécissement progressif du rein, et l'hypertension permanente des artérioles à la périphérie. Aussi, sa puissante action triomphe de l'obstacle qu'il rencontre et fait passer à travers les glomérules, sous une pression énergique, une quantité d'eau supérieure à celle que cet organe élimine à l'état normal. La quantité d'eau sécrétée en vingt-quatre heures variant d'un jour à l'autre de 1800 à 2000 grammes, le chiffre de 6000 grammes a pu être atteint (Bartels). Cette quantité vraiment exagérée peut, si elle s'accompagne de *soif*, faire songer au diabète. Mais, on le sait, les malades atteints de néphrite atrophique éprouvent rarement le besoin de boire et l'incertitude ne sera pas de longue durée.

Les urines rendues sont à ce moment de la maladie limpides et sans dépôt. Le microscope ne permet pas d'y reconnaître la présence de cylindres, les divers procédés d'investigation chimique montrent que les urines renferment une proportion faible d'albumine, quelquefois elles en sont presque entièrement privées.

La *polyurie* se maintient à un taux élevé tant que le pouls reste tendu et que le cœur hypertrophié conserve son énergie. Si le cœur s'affaiblit et que sa contraction soit molle, le chiffre des urines diminue rapidement. Lorsque, en outre, les malades se livrent à des occupations pénibles, et que leur profession réclame de grands efforts, de graves changements ne tardent pas à apparaître. les urines deviennent troubles, rares, foncées en couleur, et l'albumine augmente sensiblement.

L'examen microscopique du dépôt devient alors positif, et l'on peut trouver

après décantation de l'urine, des cylindres hyalins et même des cylindres cireux plus ou moins réfringents.

Bartels attache une grande importance à la *densité* des urines. Il convient cependant de ne pas exagérer la valeur de ce signe. Il est tout naturel que, pendant la période de polyurie et de compensation, on trouve des chiffres variant de 1004 à 1012, la quantité totale d'urée et des principaux sédiments ne variant guère. Pendant longtemps, en effet, les fonctions digestives restent bonnes, la proportion des substances sécrétées par le rein se maintient à peu près au même niveau que dans les urines d'un homme en bonne santé.

On doit au contraire tenir grand compte de cette remarque de Bartels que dans les dernières périodes, bien que les urines soient rares, leur densité reste basse et oscille fréquemment entre 1009 et 1011. C'est à ce moment que l'expérimentation peut venir en aide, en démontrant la *diminution de toxicité* des urines émises.

C'est également à cette période qu'il est bon de rechercher l'*élimination du bleu* qui se montre constamment retardée et toujours incomplète, se montrant au bout de 2 ou 3 heures, parfois davantage, et se prolongeant pendant plusieurs jours.

La *cryoscopie* donne des résultats conformes, de sorte qu'à cette phase décisive des néphrites chroniques on peut dire que tous les procédés de recherche viennent confirmer la gravité du pronostic qui découle naturellement de l'ensemble des phénomènes cliniques observés.

Tous les matériaux solides sont représentés par des chiffres inférieurs, et la persistance de cette perturbation indique, ce que révèle d'autre part l'état général, l'imminence de l'urémie. La quantité d'albumine trouvée dans l'urine est souvent faible, mais quelquefois assez abondante, et les observations ne sont pas rares où l'on trouve de 2 à 3 grammes d'albumine dans les 24 heures avec des œdèmes très prononcés. Lorsque l'on traite l'urine par l'acide nitrique, le précipité albumineux est coloré en rose pâle par l'urohématine. Cette matière colorante proviendrait d'une destruction exagérée des globules sanguins (Quinquaud). Pour certains auteurs, l'urohématinurie serait plus fréquemment observée dans les néphrites chroniques que l'albuminurie elle-même (Chauffard). L'albuminurie est toujours en raison inverse de la quantité d'eau éliminée. Plus en effet la tension artérielle est élevée, plus le passage du sang au niveau du glomérule est rapide et par conséquent moins l'albumine trouve de conditions favorables à sa filtration. C'est encore l'activité du cœur qui doit ici assurer le bon fonctionnement du rein; tant qu'elle se maintient énergique, les urines restent abondantes et l'albuminurie n'augmente pas.

Il y a même des périodes pendant lesquelles l'albumine peut faire défaut. Si l'on accepte la théorie qui rattache la transsudation albumineuse aux lésions glomérulaires, on comprendra comment, dans une maladie dont les attaques remontent à une époque déjà éloignée, ces lésions puissent être entièrement cicatrisées. Au contraire, toutes les conditions qui amoindrissent l'énergie cardiaque contribuent à l'augmentation de l'albuminurie en favorisant la stase dans le glomérule. Nous avons cité plus haut l'influence fâcheuse des efforts et du surmenage, et par opposition le changement favorable qui s'opère par le repos. Les maladies intercurrentes ont encore plus d'action; non seulement toutes les maladies fébriles, mais aussi les bronchites à répétition que l'on

observe si fréquemment dans le cours des néphrites chroniques, les écarts de régime et les infractions à l'hygiène.

Les complications du côté du poumon appartiennent bien plus à la période confirmée et aux dernières périodes de la maladie qu'à ses phases initiales, où cependant elles ont été observées. Ce sont d'abord des *bronchites simples*, bronchites à répétition avec œdème pulmonaire, tantôt se localisant au sommet et y persistant, faisant ainsi penser à la tuberculose, tantôt d'une mobilité très grande, beaucoup plus en rapport avec des raptus purement congestifs et œdémateux dont le déplacement est plus facile à saisir.

Une des complications les plus redoutables est l'œdème suraigu du poumon, accident étudié d'abord par Bouveret [1], puis signalé par Dieulafoy [2] et Brouardel à propos des causes de la mort subite. Les malades sont pris tout à coup de suffocation rappelant l'attaque d'asthme, les poumons se remplissent de râles et l'on voit apparaître une expectoration spumeuse légèrement rosée, extrêmement abondante. Suivant la rapidité avec laquelle se précipitent les accidents, on a pu décrire une forme foudroyante, une forme rapide, et une forme lente durant plusieurs jours.

Un *hydrothorax* simple ou double peut aggraver la situation ; c'est alors que le cœur surmené se laisse distendre et que l'on assiste à ces asystolies rapides par dilatation aiguë dont parle Lecorché ou simplement à cet état de *dysystolie* qui explique la production d'œdèmes et d'hydropisies débutant par les extrémités inférieures pour de là gagner l'abdomen.

Ces œdèmes et ces hydropisies s'expliquent encore mieux quand il y a une pleurésie ou une broncho-pneumonie en voie d'évolution.

L'hydropisie est ordinairement tardive et ne survient que vers la fin de la maladie. Elle s'ajoute aux phénomènes urémiques, mais ne les provoque pas. L'asystolie est en somme la conséquence de l'urémie et non sa cause déterminante. Malgré tout, nous tenons pour certain que des malades meurent avec le cœur forcé. L'état congestif du poumon, le mauvais fonctionnement de la circulation périphérique, ne permettent pas au cœur de lutter indéfiniment et l'on trouve à l'autopsie un ventricule gauche hypertrophié en même temps que dilaté.

Péricardite. — De toutes les inflammations portant sur les séreuses, la moins fréquente, d'après la plupart des statistiques, mais la plus intéressante peut-être, est la péricardite [3].

La péricardite se reconnaît aux caractères suivants : elle se manifeste, sauf exception, à une période très avancée de l'affection rénale, on pourrait presque dire à la phase ultime. Presque toujours sèche, elle est représentée anatomiquement par un exsudat poisseux, peu épais, rosé ou sanguinolent. Le péricarde contient habituellement peu de liquide, néanmoins l'épanchement a été signalé. Le liquide est rarement séreux, le plus souvent hémorragique, la quantité de sang épanché pouvant être par circonstances considérable.

Cette péricardite, souvent méconnue parce qu'elle n'est pas recherchée et qu'elle ne s'accompagne pas de symptômes généraux, est au contraire des plus

(1) Bouveret. *Revue de méd.*, 1890.
(2) Dieulafoy. *Clinique de l'Hôtel-Dieu*, 1896-1897.
(3) Kéraval. *Étude clin. et expér. sur la péricardite urémique.* Thèse de Paris, 1879. — Rabé. La péricardite brightique. *Revue gén. Gaz. des hôp.*, 1897.

faciles à constater, à cause de la netteté et de la sécheresse des bruits qui éclatent dans l'oreille. Il suffit de suivre les urémiques pour en avoir la certitude. On peut même, suivant nous, circonscrire avec la plus grande précision la zone dans laquelle se perçoivent les frottements, et indiquer d'avance les points où le péricarde est le plus altéré. C'est en effet une des particularités cliniques de cette variété de péricardite de procéder par poussées formant des plaques d'exsudation nettement limitées, et c'est par l'adjonction de plaques nouvelles que l'inflammation arrive à se généraliser. Elle occupe d'ailleurs, exceptionnellement, le péricarde dans toute son étendue, étant plus qu'aucune autre espèce exsudative et plastique.

La durée de la péricardite est généralement courte. Elle évolue en huit ou dix jours, souvent en moitié moins de temps. Dans bien des cas, elle pourrait être appelée *péricardite terminale* et même *péricardite préagonique.*

Quand nous parlons de sa durée, il est entendu que, si la péricardite n'a pas une évolution plus longue, c'est qu'elle a été interrompue dans sa marche par les accidents urémiques auxquels succombe le malade. En somme, elle n'a par elle-même aucune importance, car elle apporte une faible entrave aux mouvements du cœur, sauf dans les rares circonstances où se produit un épanchement, mais, coïncidant presque toujours avec les phases terminales des néphrites, elle présente une *valeur pronostique considérable.*

Il est impossible, en effet, de ne pas rester sous cette impression qu'elle correspond aux formes les plus graves de l'empoisonnement urémique et de l'intoxication rénale, apparaissant comme signe avant-coureur de la mort.

Aussi, doit-on trouver naturel que, recherchant ses conditions pathogéniques, beaucoup d'auteurs avec Lancereaux aient accepté la théorie dyscrasique de Bright, devenue aujourd'hui celle de l'intoxication. Lecorché et Talamon ont soutenu depuis la théorie infectieuse rapprochant la péricardite des autres inflammations broncho-pulmonaires survenues au déclin des atrophies rénales.

Les objections que l'on peut faire à la théorie de l'infection sont nombreuses, car la péricardite présente, cliniquement, une physionomie que l'on ne retrouve dans aucune des inflammations viscérales auxquelles elle a été comparée et d'ailleurs l'examen bactériologique a toujours été négatif (Banti[1], Beco[2], Dessy[3], Merklen[4], Chatin[5]).

La stérilité des fausses membranes et de l'épanchement péricardique est donc établie. Un fait semble toutefois contraire à la théorie de l'intoxication, il a été signalé par Chatin, c'est l'*hypotoxicité* du sérum. Mais, de ce que le sérum n'est pas hypertoxique, il ne faut pas en induire qu'il n'y a pas rétention des poisons, le sang pouvant conserver sa composition à peu près normale après s'être débarrassé des produits qui l'encombrent. Il y aurait donc à faire dans l'avenir l'examen chimique de la sérosité péricardique pour voir si elle contient en excès de l'urée ou différentes matières extractives. Quant à la possibilité de péricardites véritablement infectieuses chez les brightiques, il n'y a pas à la

(1) Banti. Ueber die Aetiologie der Pericarditis. *Deuts. med. Woch.*, 1888, et Ueber urämische Pericarditis. *Centralb. f. Allg. Path.*, 1894 et 1895.

(2) Beco. *Centralb. f. Allg. Path.*, 1894.

(3) Dessy. *Centralb.*, 1895 et Un nuovo caso di pericardite uremica. *Riforma med.*, 1895.

(4) Merklen. *Semaine méd.*, 1892.

(5) P. Chatin. De la péricardite brightique. Étude pathogénique. *Revue de méd.*, 1900. — Voir également Givadinovitch. *De la péricardite brightique.* Thèse de Paris, 1899.

nier, bien entendu, puisqu'il en existe des observations, mais elles ne correspondent pas à la forme que nous venons de décrire.

L'intoxication reste donc pour nous la cause efficiente probable de l'apparition des péricardites urémiques. Quant à la cause occasionnelle, elle paraît résider dans le surmenage du cœur hypertrophié, au moment où le barrage rénal est complet.

Dans la grande majorité des cas, la mort survient par les progrès de l'urémie chronique (Bartels). C'est habituellement par les *troubles de l'estomac* et de l'*intestin* que l'intoxication s'annonce. Les malades qui jusqu'alors avaient conservé l'appétit, dont les digestions se faisaient normalement, éprouvent de la pesanteur après les repas ; le dégoût pour certains aliments, en particulier pour les viandes, s'accentue. Un médecin non renseigné sur les premières phases de la maladie pourrait croire qu'il assiste à la période initiale d'un cancer gastrique.

Puis, viennent les *vomissements*, bilieux ou alimentaires, incessants, accompagnés de douleurs d'une acuité extrême au creux épigastrique, présentant ou non une odeur ammoniacale et accompagnés de *diarrhée*. Cette diarrhée prend de suite l'allure d'un flux incoercible, elle peut être douloureuse, affecter la forme dysentérique, et, lorsque la muqueuse du gros intestin est exulcérée, se compliquer d'hémorragies plus ou moins abondantes.

A ce degré, la mort est proche, car les troubles digestifs ne sont pas sujets à rétrocéder comme ceux que l'on observe du côté du poumon. Les urines deviennent de plus en plus rares et les phénomènes nerveux ne tardent pas à se montrer. Beaucoup de malades deviennent apathiques, somnolents, étrangers à ce qui les entoure, pour entrer bientôt dans le coma. Ils urinent encore, mais en petite quantité, presque involontairement; on les voit agités de légères secousses, ébauches imparfaites d'attaques convulsives, la respiration s'embarrasse, devient râlante, prend le type de Cheyne-Stokes, et conserve ce type jusqu'aux derniers moments. L'urémie se présente aussi avec la *forme convulsive* compliquée ou non de paralysie.

Les *démangeaisons* persistent quelquefois jusqu'à la fin. Bartels dit que la peau n'est pas toujours pâle et sèche, des sueurs visqueuses peuvent inonder le front, le visage et les membres; ces sueurs contiennent de l'urée en grande proportion. Chez un homme plongé dans le coma, cet auteur a vu tous les poils de la barbe recouverts de cristaux d'urée, de sorte qu'elle paraissait figée de givre. A propos de l'urémie, nous avons cité une observation analogue. Dieulafoy en a recueilli un certain nombre (1).

L'urémie ne présente pas toujours ces formes simples. Elle peut, dans les derniers jours, revêtir la forme *délirante maniaque* ou *vésanique*. Cette dernière variété a été décrite en France sous le nom de *folie brightique*; nous en avons déjà parlé dans la description générale de l'urémie, à la période d'état des néphrites chroniques.

En dehors de ces accidents, il n'est pas rare de voir des *complications pulmonaires* se montrer d'une façon soudaine et emporter le malade avant que les phénomènes urémiques soient assez prononcés; ce sont des bronchites terminées par congestion et œdème pulmonaires, ou des attaques nocturnes de

(1) DJORITCH. *Sueurs d'urée en général et dans la maladie de Bright en particulier.* Thèse de Paris, 1895.

dyspnée simulant l'asthme que l'on observe dans les phases moins avancées de la maladie, mais qui prennent un caractère de gravité plus grand. A l'auscultation, on perçoit à peine quelques râles, mais la dyspnée est extrême et la mort peut arriver par asphyxie aiguë.

La *marche* de l'atrophie lente du rein peut être interrompue par l'apparition d'une *hémorragie cérébrale ou méningée.* Cet accident se produit, soit subitement, soit après avoir été précédé pendant un certain nombre de jours de troubles cérébraux, de vertiges, de céphalalgie, de somnolence, d'inaptitude au travail. Cet ensemble symptomatique ne diffère pas de celui qui accompagne et précède la plupart des attaques d'apoplexie.

L'hémorragie cérébrale serait la cause de la mort dans 15 cas sur 100 (Grainger-Stewart). D'après une statistique de J. Goodhart citée par Rendu, sur 49 cas d'hémorragie méningée, 20 fois il y avait sclérose rénale associée dans 15 cas à l'hypertrophie cardiaque. Des hémorragies à type apoplectiforme ont été signalées dans le poumon par Bright, Rayer, Gregory, Deckher, élève de Lasègue et Dieulafoy.

On ne s'étonnera pas de la coïncidence assez fréquente des hémorragies cérébrales et de la néphrite atrophique. En effet, si l'hémorragie cérébrale s'observe beaucoup plus fréquemment dans l'atrophie rénale que dans les néphrites subaiguës, c'est que les maladies conduisant au petit rein atrophié ont la propriété de déterminer assez fréquemment des lésions artérielles; à cet égard, l'intoxication saturnine, la goutte, la syphilis agiraient dans le même sens.

Les *formes cliniques terminales* de l'atrophie du rein sont extrêmement nombreuses ; en dehors de la forme commune où la plupart des symptômes passés en revue se trouvent réunis plus ou moins au complet, il faut signaler tout spécialement celles où prédominent : 1° les palpitations avec battements de cœur tumultueux, éblouissements et vertiges ; 2° la céphalée avec sensation d'éclatement de la tête ; 3° les troubles gastriques avec vomissements incoercibles et sensation de déchirure à l'épigastre : 4° les symptômes cachectiques avec affaiblissement progressif, la maladie n'étant reconnaissable qu'à l'hypertension du pouls sans que les malades accusent la moindre gêne ; 5° les symptômes broncho-pulmonaires.

Diagnostic et pronostic. — L'histoire des néphrites chroniques et des atrophies rénales est dominée par deux symptômes essentiels : l'*hypertrophie du cœur* avec hypertension artérielle et la *polyurie.* Nous avons vu pourquoi les diverses complications, si fréquentes dans le cours des néphrites subaiguës, faisaient ici défaut. C'est que pendant longtemps la nutrition n'est nullement compromise, que la lenteur du travail de destruction permet aux divers émonctoires de suppléer le rein défaillant, au cœur de s'hypertrophier, de donner son maximum d'effort et par là même de parer aux accidents de l'insuffisance rénale. Cette tendance à l'augmentation du volume du cœur se retrouve dans presque toutes les affections du rein, mais ne prend son complet développement que dans les formes lentes dont la description précède.

Par conséquent, si l'on a quelque motif de soupçonner chez un malade l'existence d'une néphrite chronique, c'est à la recherche des deux symptômes susénoncés qu'il faudra tout d'abord limiter son examen. Parmi les autres signes

dont le groupement constitue une forte présomption en faveur d'une atrophie rénale, il faut citer les *palpitations*, les *accès d'oppression*, les *troubles gastro-intestinaux*, la *céphalée*, les *crampes* dans les membres, les *démangeaisons* sous leurs diverses formes, les *troubles auditifs* allant jusqu'à la surdité, les *troubles visuels* (amblyopie et amaurose passagères, et même lésions du fond de l'œil), les *épistaxis* matutinales à répétition, la *sensibilité particulière* au froid, et le *phénomène du doigt mort*.

Tous ces désordres ne sont pas ressentis par les malades avec la même fréquence; ceux qui attirent plus particulièrement l'attention sont les maux de tête, les palpitations, les troubles de la vue et de l'ouïe, les crampes et les démangeaisons; les autres, sauf les épistaxis, doivent être recherchés par l'interrogatoire. Rarement tous ces signes sont réunis; de plus, à l'époque où ils apparaissent, la maladie est en général évidente, l'albumine facile à constater.

Pour tirer le meilleur parti des éléments de diagnostic, il faudrait qu'ils eussent la valeur de signes précoces. Certains auteurs, leur attribuant ce caractère, ont décrit plusieurs d'entre eux comme *symptômes initiaux* des néphrites chroniques (Dieulafoy).

Cette assertion mérite d'être confirmée, car l'observation prouve que, dans la plupart des cas, le début de l'atrophie remonte à dix ou douze ans en arrière, quelquefois même à une époque dont on ne peut fixer la date.

Sur quels points de repère se baser alors pour dire qu'un symptôme est initial? Ne sait-on pas qu'au moment où les néphrites chroniques se démasquent, elles sont déjà parvenues à une phase où la lésion est irréparable et où, malgré les apparences de la santé, le fonctionnement du rein est dans un état d'équilibre tellement précaire que le moindre choc peut le compromettre définitivement?

Et n'est-il pas indiqué, en présence de l'un quelconque des petits signes, d'interroger immédiatement le cœur et le pouls afin de découvrir l'hypertension. D'après Dieulafoy, d'ailleurs, il ne suffirait pas qu'un malade présentât à titre de symptôme isolé l'un quelconque de ceux qu'il a indiqués comme faisant partie du petit brightisme. Mais, lorsque ces signes se trouvent groupés et qu'en même temps on observe de la céphalée, des accès d'oppression ou des vomissements, si en plus la tension artérielle est accompagnée de bruit de galop, on a bien des raisons pour affirmer que le malade est atteint d'une affection rénale avec début d'insuffisance, alors même qu'il ne présenterait ni œdèmes ni albuminurie. C'est également notre manière de voir, et nous pensons que l'accord doit être fait sur ce point.

Dans cette période ultime de déchéance rénale, plusieurs des symptômes dont il vient d'être question peuvent se présenter comme les avant-coureurs d'accidents plus graves. Leur valeur diagnostique est donc réelle, non pour annoncer le début de l'affection, mais la période où les complications urémiques sont imminentes. Par le fait, tous ces signes, excepté les épistaxis et les lésions du fond de l'œil, sont des *troubles du système nerveux sensitif*, *sensoriel*, *moteur ou vaso-moteur*, qui nous apparaissent comme les manifestations d'une intoxication urémique atténuée.

Plus tard, lorsque l'urémie s'accentue, chacun de ses multiples aspects peut nécessiter un diagnostic différentiel. L'*hémicrânie* de l'insuffisance rénale se différencie de la migraine vulgaire par son début irrégulier, par sa durée beaucoup plus longue (de plusieurs jours à deux ou trois semaines), par son

retour plus fréquent; la migraine procède, au contraire, par accès isolés commençant à la fin de la nuit pour cesser vers le soir. Dans l'urémie, d'ailleurs, les crises d'amblyopie sont fréquemment liées à la douleur de tête, surtout quand elle se présente sous forme de céphalée atroce ne permettant aucun repos jusqu'à la fin de la maladie.

Nous ne reviendrons pas sur les difficultés du diagnostic entre le *cœur rénal* et le *rein cardiaque* déjà présentées à propos des néphrites subaiguës; il faut savoir reconnaître aussi l'hypertrophie brightique de l'hypertrophie consécutive aux lésions d'orifice; dans la première, le bruit de galop est de règle, les palpitations avec angoisse extrêmement fréquentes, obligeant les malades à rester assis dans leur lit, cherchant l'air, se retournant sans cesse, jusqu'à l'apparition du Cheyne-Stokes ou de la péricardite terminale.

Rappelons également les *dyspnées paroxystiques* simulant l'asthme; les dyspnées moins violentes rappelant l'emphysème; les *bronchites à répétition*, les hémorragies broncho-pulmonaires, les épanchements pleuraux, faisant songer à la tuberculose.

Avec les progrès de l'atrophie rénale, les malades présentent un teint pâle terreux, expression tardive d'une anémie et d'une intoxication profondes : que des troubles gastriques viennent se joindre à cet ensemble, ils éveilleront l'idée d'une *gastrite chronique* ou d'un *cancer de l'estomac*, quelquefois aussi d'une gastrite ulcéreuse *hémorragique*, la mort pouvant survenir sans que les vomissements aient cessé; si la diarrhée remplace les vomissements et prend le caractère dysentériforme, le diagnostic se posera entre les troubles urémiques, la *tuberculose* ou la *dégénérescence amyloïde de l'intestin*. Des accès de délire et de manie simuleront une *affection mentale*; ils pourront rétrocéder, puis se reproduire, donnant lieu chaque fois à la même erreur.

Dans ces différentes circonstances, si malgré des investigations nombreuses, on ne trouve ni du côté du cœur, ni du côté de l'albuminurie, des raisons suffisantes pour affirmer l'existence d'une néphrite chronique, il conviendra de recueillir les urines, d'en faire l'analyse quantitative en tenant compte de l'alimentation, puis de comparer les résultats obtenus à ceux que fournira leur injection intra-veineuse. Après avoir mesuré la puissance toxique des urines, il faudra établir le coefficient cryoscopique et déterminer le degré de perméabilité du rein aux différentes substances de même que le taux d'oxydation en comparant l'azote urée à l'azote total.

Il est cependant une affection qui, souvent, ne peut être distinguée de l'atrophie rénale la plus franche, il s'agit de la *dégénérescence kystique*. Ainsi que l'atrophie du rein, elle peut être absolument ignorée pendant son évolution entière; puis soudain, on voit éclater des convulsions, comme première et dernière manifestation de l'insuffisance rénale. Quelquefois le coma s'installe d'une façon insidieuse sans être interrompu par le moindre trouble jusqu'au dernier jour.

Que des maladies si différentes en apparence puissent à ce point être confondues, il y aurait lieu d'en être surpris, si l'on ne savait que toutes deux annihilent le fonctionnement du rein par une *destruction lente et progressive*. Cependant, le diagnostic de dégénérescence kystique peut être fait, dans certains cas, par l'exploration directe de l'abdomen permettant de constater dans chacun des flancs une tumeur globuleuse rénitente et fluctuante.

[BRAULT.]

Les indications pronostiques découlent naturellement des développements qui précèdent. Malgré des rémissions fréquentes, les jours sont comptés; tôt ou tard, les accidents urémiques s'installeront définitivement, à moins qu'une complication n'intervienne. Il faut surtout redouter le surmenage du cœur, puisque cet organe est celui dont l'intégrité paraît indispensable pour parer aux complications qu'entraîne à sa suite l'atrophie progressive du rein.

La symptomatologie générale des néphrites dans leurs phases dernières se confond avec celle de l'*urémie* dont l'expression clinique est ainsi qu'on le sait infiniment variée et à la description de laquelle il faut se reporter si l'on veut avoir une idée de ses multiples aspects.

CHAPITRE XV

TRAITEMENT DES NÉPHRITES[1]

A. — *TRAITEMENT HYGIÉNIQUE ET ALIMENTAIRE*

Il n'y a pas de traitement général des néphrites. Les moyens à opposer à la marche envahissante de ces inflammations varient avec chacune d'elles et surtout avec la nature des accidents qui viennent les compliquer.

On n'aura, pour ainsi parler, jamais à intervenir dans le groupe des *néphrites passagères*, compagnes habituelles des maladies infectieuses où le plus fréquemment l'inflammation rénale représente un épisode de la maladie. C'est avec une extrême rareté que par elles-mêmes les altérations du rein caractéristiques de ces affections deviennent un danger. Que l'on envisage les déterminations les plus graves de la *fièvre typhoïde*, des *pyohémies*, du *choléra*, de la *diphtérie*, la lésion rénale est presque toujours primée par l'empoisonnement général contre lequel doivent être dirigés tous les efforts.

Dans le cas cependant où, toute menace d'infection étant disparue, les troubles du côté du rein persistent, on devra se comporter en présence de ce nouvel état de choses comme à l'égard d'une néphrite en évolution.

On n'aurait pas songé il y a quelques années à instituer une thérapeutique pathogénique, car pour la plupart des maladies infectieuses et surtout pour celles qui viennent d'être énumérées, ce traitement n'existait réellement pas. Mais aujourd'hui il est impossible de ne pas retenir par exemple, que, dans le cours d'une diphtérie compliquée d'une albuminurie notable, la *sérothérapie*, loin d'aggraver les lésions du rein, comme on aurait pu le supposer *a priori*, semble au contraire écarter définitivement toute agression nouvelle de l'intoxication diphtéritique. Et bientôt, on assiste à la disparition de l'albumine.

Le traitement pathogénique a donné d'autre part des succès incontestables dans le cours des néphrites *paludéennes*, *syphilitiques* et *rhumatismales*.

En outre, on se contentera d'une alimentation légère dont le régime lacté

[1] Voir également A. Brault. Traitement des néphrites, in *Traité de thérapeutique appliquée* de A. Robin, fascicule II, 1895.

représentera la plus grande partie. Le lait sera préféré à tout autre aliment, parce qu'il favorise la diurèse, qu'il est suffisamment nutritif, et que chez les fébricitants et les individus atteints d'une maladie infectieuse, il est plus facilement supporté que les autres préparations.

Avec cette méthode on peut attendre sans inquiétude le dénouement naturel de la néphrite, puisque la nutrition est sauvegardée. Cependant, si l'urémie peut être la conséquence directe de la lésion rénale, elle devient plus imminente encore dans les maladies infectieuses où l'effet des poisons propres à chaque infection s'ajoute aux troubles produits par la rétention des déchets normaux de l'organisme. Dans la fièvre typhoïde et le choléra on sera donc autorisé à débarrasser l'intestin des produits de fermentation qui s'y accumulent, ou à s'opposer à leur absorption. On peut tenter aussi de les neutraliser par la série des antiseptiques intestinaux.

A mesure que la néphrite s'individualise, les règles de traitement deviennent plus pressantes. Dans l'ordre des *néphrites subaiguës* dont la néphrite scarlatineuse représente le type le plus accompli, de même que pour la néphrite *a frigore*, on peut avoir à lutter contre des accidents urémiques ou simplement contre les progrès de l'inflammation. La *période fébrile* de ces néphrites est tellement fugace qu'on ne lui oppose en général aucun traitement. Dans la grande majorité des cas, c'est au moment où l'anasarque apparaît, accompagnée d'une albuminurie abondante, que les malades réclament l'intervention du médecin. L'interrogatoire doit avoir pour but de déterminer aussi exactement que possible à quelle époque remonte l'affection.

Les malades se plaignent assez souvent de *douleurs sourdes et continues dans la région lombaire* ; à ces douleurs les médecins opposaient autrefois la révulsion par le vésicatoire et le sinapisme abandonnés actuellement et auxquels on a substitué depuis l'application des ventouses sèches, des ventouses scarifiées et même des sangsues. (J. Renaut.) Ce dernier procédé amène presque toujours quelque sédation ; il n'y a aucun inconvénient à l'appliquer avec vigueur si le malade n'est pas trop affaibli. En cas de néphrite scarlatineuse, on peut obtenir ainsi les avantages d'une véritable saignée ; cette intervention doit être plus rapide et plus complète si les accidents urémiques paraissent menaçants.

S'appuyant sur ses propres recherches anatomiques et sur les études de Tuffier et Lejars établissant la richesse des anastomoses veineuses du rein, avec celles de la paroi abdominale, Renaut, de Lyon, conseille et pratique les émissions sanguines dans le triangle de J.-L. Petit. D'après lui, en effet, il existe dans la première période des néphrites une fausse imperméabilité du filtre, due à la compression des tubes et des capillaires de la substance corticale par l'œdème aigu congestif, véritable inflammation séreuse d'origine inflammatoire. La conséquence de cet état serait la fermeture des glomérules par contre-pression sur le système des artérioles efférentes.

Le vrai traitement à opposer à la marche et aux progrès de l'inflammation rénale est le *régime lacté*. C'est, on peut le dire, aux *néphrites subaiguës* et tout particulièrement à la *néphrite scarlatineuse* que ce régime est applicable. Aux avantages dont nous avons parlé déjà, qui sont ceux d'une alimentation véritable, le régime lacté en offre plusieurs autres ; il constitue la diététique la plus favorable à la résolution de l'inflammation du rein. La quantité d'eau éliminée

provoque une diurèse abondante, alors que les jours précédents les urines étaient rares; très rapidement les œdèmes se résorbent ou diminuent, et le taux de l'albumine suit une courbe descendante. Ces heureuses modifications s'observent également dans l'albuminurie de la grossesse, où l'on peut voir en quelques jours l'albumine descendre de 8 à 10 grammes à 0,60 ou 0,50 centigrammes et même disparaître entièrement. Pour moins sensibles, ces fluctuations ne sont pas exceptionnelles dans la néphrite scarlatineuse.

Dans les néphrites aiguës et la néphrite scarlatineuse, il n'y a, pour ainsi dire, aucune contre-indication au régime lacté ; la seule proviendrait du dégoût éprouvé par les malades ou des troubles digestifs que cette médication pourrait occasionner. Il faut avoir soin de les y habituer progressivement, en exigeant d'eux qu'ils prennent le lait à heures fixes, même la nuit, pour entretenir une diurèse constante. Mais, avant d'abandonner définitivement le lait, on devra chercher par tous les moyens à le rendre supportable. Souvent il suffit de l'étendre, soit d'eau naturelle, soit d'une eau légèrement alcaline, pour que la digestibilité en soit rendue facile. Par de légers artifices de préparation on peut même le rendre agréable (addition d'un peu de thé, de café, d'infusions aromatiques diverses) et diminuer la répugnance que pourraient éprouver certains malades à en continuer l'emploi.

Si le régime lacté constitue une excellente méthode thérapeutique, si le lait doit être regardé comme l'aliment par excellence dans les néphrites aiguës, il n'en a pas moins des inconvénients sérieux. Quand le malade a franchi la période dangereuse de la néphrite, il n'y a souvent aucun avantage à l'imposer plus longtemps. Ce serait même une faute de croire que cette alimentation peut être indéfiniment continuée. Dans les limites où évolue la néphrite scarlatineuse, c'est-à-dire dans l'espace d'un mois à deux mois et demi, on peut ne pas l'interrompre, les malades se trouvant dans les meilleures conditions pour n'en retirer que bénéfice. Ils doivent en outre garder le repos le plus absolu, et pour assurer l'observance de cette deuxième condition, il faut exiger le séjour au lit. L'expérience prouve que la station debout et l'exercice sont à cette période de la néphrite une cause de retard pour la guérison. La reprise prématurée d'un travail pénible, la marche, la fatigue et l'exposition au froid, sont les éléments qui entretiennent la maladie, provoquent les rechutes et conduisent peu à peu l'affection jusqu'aux limites de la chronicité.

En face d'une néphrite *prolongée* ou d'une *néphrite chronique d'emblée*, la conduite à tenir au point de vue du *régime lacté* est un peu différente. En effet, on remarquera au bout de quelques semaines que le chiffre de l'albumine *est invariable* et que l'état général ne s'améliore pas. Si le malade est confiné à la chambre, il sera bientôt obligé de prendre le lit ou tout au moins de rester allongé, tout travail sera suivi de lassitude, et l'on reconnaîtra bientôt qu'il peut y avoir avantage à modifier le régime.

On comprend en effet que les circonstances soient toutes différentes de celles où l'on se trouve au cours des néphrites à évolution rapide. Dans ce dernier cas, le lait agit non comme médicament véritable, mais comme aliment facile à supporter, comme un de ceux dont les résidus minimes sont incapables d'irriter le rein au passage, de sorte que l'on peut accepter comme vraie l'opinion de Dickinson qui prétend que le meilleur régime dans les inflammations du rein,

c'est un *régime faible* avec boissons abondantes. Il est vrai qu'à ce régime il adjoignait des substances que nous considérons aujourd'hui comme inutiles, sinon comme nuisibles, en particulier le bouillon léger ou *thé de bœuf* usité en Angleterre.

Ces préparations contiennent en abondance des substances salines et des matières extractives qui peuvent irriter le rein déjà malade et sur les inconvénients desquelles Potain et Gaucher ont attiré l'attention. Or, pendant l'évolution des *néphrites aiguës*, le seul danger à éviter, c'est l'encombrement du rein, l'aggravation des lésions du glomérule et des cellules glandulaires. Si ces préceptes sont négligés, les accidents urémiques ne tardent pas à survenir. Le lait, aliment pauvre, si utile peut-être parce qu'il est insuffisant (Bouchard), permet donc de nourrir le malade en exonérant le rein d'un sucroît de travail et en permettant à la fonction de se rétablir dans le plus bref délai. Pendant tout le temps où cette alimentation exclusive est suivie, la quantité des urines augmente, le chiffre de l'albumine s'abaisse, et ces deux termes, à mesure que l'amélioration s'affirme, marchent en sens inverse l'un de l'autre. Il est exceptionnel de ne pas voir, au cours d'une néphrite aiguë ou d'une néphrite prolongée en voie d'amélioration, l'albumine décroître rapidement. Cette disparition, au moment du retour à la santé, peut être considérée comme définitive dans la grande majorité des cas.

C'est en s'appuyant sur la fréquence de modifications aussi favorables que beaucoup de médecins, en ordonnant le régime lacté, ont cru lutter directement contre la lésion rénale. Nous savons aujourd'hui qu'il n'en est rien et que les néphrites peuvent guérir sans que le régime soit aussi sévère, les infractions à la règle étant nombreuses.

Ainsi, à la période d'état de la *dégénérescence amyloïde*, les urines sont souvent abondantes, en même temps que notablement albumineuses. Cependant presque tous les auteurs s'accordent à conseiller un régime substantiel. C'est que les glomérules partiellement malades laissent encore filtrer l'eau et les sels, pendant que les épithéliums suffisent à l'élaboration des matériaux extractifs. De plus, la dégénérescence amyloïde est entretenue par des maladies à tendance cachectique dont la permanence est une cause d'aggravation continuelle des lésions. En luttant contre la dyscrasie, on espère avec raison éloigner, peut-être même faire disparaître cet état de déchéance progressive ; aussi, ne se laisse-t-on pas influencer par la présence d'une certaine quantité d'albumine, l'albuminurie n'ayant pas la signification d'insuffisance rénale.

Par contre, dans deux affections du rein où l'albuminurie peut faire défaut, tout au moins par périodes, l'*atrophie rénale* et la *dégénérescence kystique*, on aurait tort de se baser sur cette absence pour porter un pronostic favorable. En quelques jours, quelquefois en quelques heures, nous l'avons dit, l'insuffisance rénale peut être complète et définitive; l'urémie survient d'une façon tellement rapide que la thérapeutique est désarmée. L'albuminurie ne donne par conséquent pas le coefficient de gravité de l'altération rénale; aussi, ce n'est pas contre la présence de l'albuminurie qu'il faut lutter et l'on doit chercher derrière ce signe quel est l'état correspondant du rein.

On peut objecter à cette manière de voir que, si la situation est quelquefois grosse de menaces quand l'albuminurie est absente, elle est toujours inquiétante lorsque celle-ci persiste, et qu'en tout cas la présence de l'albumine

indique une lésion rénale en permanence. Cela s'entend, mais, si, après avoir éliminé les faits possibles d'albuminurie compatibles, on le sait, avec une santé excellente, on est, sans doute aucun, en face d'une albuminurie par lésion rénale, il reste à savoir si l'on peut obtenir quelque avantage de la prolongation indéfinie du régime lacté. Or, nous le répétons, l'usage du lait a surtout comme indication principale de réduire au minimum la quantité des matériaux d'élimination et de permettre au rein, en travaillant peu, de réparer dans le calme les lésions dont il est atteint.

Lorsque les néphrites ont dépassé la période aiguë et passent à l'état chronique, la situation est toute différente. Toutes les parties de l'organe, ainsi que cela résulte des examens anatomiques, ne souffrent pas au même degré : à côté de tubes et de glomérules détruits ou en voie de destruction, il y a des régions du rein où les lésions sont à peine ébauchées. A ce moment, il semble qu'il n'y ait pas à craindre d'obstruction subite capable de compromettre immédiatement la diurèse, et l'insuffisance rénale ne pourrait résulter que d'une maladie intercurrente. L'albumine constatée dans l'urine provient sans doute des régions malades, mais il reste dans les deux reins des parties saines en quantité suffisante pour l'élaboration quotidienne des déchets urinaires. Pourquoi, dans ces circonstances, imposer au malade un régime insuffisant.

L'observation permet de vérifier chaque jour l'exactitude de ces considérations d'apparence peut-être un peu spéculatives. Après avoir traité les malades par le lait à l'exclusion de tout autre aliment, beaucoup de médecins ont été obligés de suspendre ce régime pour deux motifs : le premier, c'est qu'il survenait quelquefois des troubles gastriques et intestinaux graves, dyspepsie, anorexie insurmontable, constipation ou diarrhée rebelle, et, fait non moins important, une répugnance invincible pour ce mode d'alimentation. Après des tâtonnements nombreux, on reconnut que l'alimentation mixte sagement réglée était exempte des dangers que l'on redoutait, et l'on peut dire aujourd'hui que c'est cette dernière méthode qui paraît la plus rationnelle.

Lorsque l'on fait passer *brusquement* les malades du régime lacté à une alimentation assez abondante, il est fréquent de voir l'albuminurie subir une recrudescence, quelquefois même, si cette modification au régime a été faite sans précaution, les urines diminuent et l'œdème reparaît. Mais, dans le cours des néphrites chroniques à albuminurie moyenne, 2 à 4 grammes par jour avec urines abondantes, le passage du régime lacté exclusif à une alimentation légère comprenant un peu de pain grillé, du lait, des légumes, du beurre et des aliments sucrés, ne produit presque jamais la moindre perturbation.

Le premier et le second jour du changement de régime, l'albuminurie peut subir une légère exacerbation, mais bientôt le chiffre revient au taux habituel et tout rentre dans l'ordre. Il n'en est pas de même si l'on permet l'usage de certaines substances très chargées en sels et en extractifs, comme le bouillon et les extraits de viande; la poussée albumineuse déterminée par ces aliments est généralement assez forte. Le régime mixte peut être d'ailleurs infiniment varié, et comprendre des viandes légères, surtout le maigre de jambon, le porc frais, le pigeon, des poissons à chair fine (merlan, sardines fraîches, poissons de rivière), et quelques pâtisseries. Cette alimentation permet

au malade de se livrer à des occupations ne réclamant pas une trop grande dépense musculaire.

On est surpris de voir des néphrites s'améliorer, malgré ce régime en apparence irritant. Si les avis ont été divergents, sur ce point, c'est parce que les observations ne visaient pas des faits comparables. On voit, cependant, des malades dont l'affection ne semble pas s'aggraver, quel que soit le régime prescrit; ni l'alimentation, ni l'exercice, ne paraissent avoir d'influence sur le taux de l'albumine. De pareilles néphrites ont été considérées comme des *néphrites partielles*, *cicatricielles*, *résiduales*, toutes ne sont pas curables, mais quelques-unes peuvent guérir complètement, et un assez grand nombre ne semblent porter aucune atteinte sérieuse à la santé.

Le régime mixte peut-il être indéfiniment suivi sans préjudice pour les malades? Du moment où l'*albuminurie* n'augmente pas, si les urines sont éliminées en quantité suffisante, on peut laisser les choses en l'état, sauf à revenir à une alimentation plus sévère ou au régime lacté exclusif lorsque survient une poussée albumineuse. C'est qu'alors on se trouve dans des conditions identiques à celles qui caractérisent les néphrites aiguës, et, pour éviter l'obstruction du rein, le régime doit être à nouveau réglementé.

Au moment des exacerbations d'une néphrite subaiguë ou chronique, si les urines rendues sont en quantité moyenne, aux environs de 1000 grammes par exemple, il existe plusieurs procédés permettant de s'assurer de l'état d'intégrité du rein : 1° l'analyse chimique servant à déterminer la quantité d'urée, d'acide urique, de chlorures, de phosphates, éliminés dans les vingt-quatre heures en tenant compte du régime suivi par le malade; 2° la détermination du coefficient d'oxydation azotée établissant le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total; lorsque ce rapport baisse sensiblement, c'est que le rein fonctionne mal; 3° l'expérimentation permettant de fixer le coefficient de la toxicité urinaire; 4° la recherche de la perméabilité rénale obtenue par l'élimination du bleu; 5° la cryoscopie.

Si ces différents facteurs donnent des résultats comparables, on en conclura que le rein devient insuffisant et que l'urémie est proche. Mais ces procédés d'examen ne sont applicables qu'à certaines périodes de l'évolution des néphrites aiguës, au moment des paroxysmes des néphrites chroniques, et dans les dernières phases des atrophies. On s'exposerait à de singuliers mécomptes, si l'on croyait qu'il existe une *échelle de toxicité* permettant de mesurer exactement et au jour le jour la limitation de l'émonctoire rénal. Tous les auteurs ont en effet remarqué, depuis Bartels, qu'assez souvent, dans les phases ultimes des atrophies du rein, l'appétit étant conservé, et l'urée éliminée en quantité suffisante, les malades n'accusaient aucun malaise. L'explication de cette apparente anomalie est donnée par cette notion que les reins malades contiennent pendant longtemps assez de substance glandulaire pour l'élaboration quotidienne des produits de désassimilation.

De cet exposé il ressort que le *régime lacté exclusif* ne peut être considéré comme l'alimentation indispensable dans toute néphrite en évolution, mais c'est l'alimentation de choix, quand l'insuffisance rénale est proche. Il en résulte que, dans le cours d'une néphrite, on devra l'employer à chaque retour offensif de la maladie. Cette médication est trop précieuse, dans ces

conditions, pour qu'on la prodigue inconsidérément dans les périodes d'équilibre et de compensation rénales, au risque d'en dégoûter les malades et d'altérer les fonctions digestives.

Cette méthode de traitement, la plus efficace de celles dont nous disposions, échoue cependant comme toutes les autres, aussi bien dans les néphrites chroniques que dans les néphrites aiguës, lorsque la fonction du rein est irrémédiablement perdue. Car, en dehors des faits où l'urémie survient d'une manière brusque et sans prodromes, les désordres gastriques et intestinaux sont arrivés à un tel point qu'aucun aliment n'est toléré, les vomissements alternent avec la diarrhée, l'inappétence est absolue, toute ingestion de liquide est une fatigue pour le malade. Prescrire un régime dans ces circonstances est une pure dérision, il faut aller au plus pressé, maintenir l'alimentation par quelques lavements nutritifs, et surtout débarrasser momentanément l'économie des produits qui l'encombrent par une purgation énergique ou mieux encore par une saignée faite *larga manu*.

Il est encore une indication du traitement par le lait qui a son importance. On se trouve parfois en présence d'albuminuriques dont il est difficile de reconstituer l'histoire, on ne peut dire à quelle époque remonte leur affection ni à quelle origine la rattacher et par conséquent déterminer si elle est justiciable du traitement par le lait. Si le malade est d'âge moyen et vigoureux, il est indiqué de faire l'essai du régime lacté. Cette expérience sera poursuivie pendant un mois au moins et six semaines au plus. On obtiendra quelquefois un amendement notable des symptômes et une disparition presque complète de l'albuminurie. On était donc probablement en présence d'une néphrite récente d'origine indéterminée.

Si, malgré cette tentative, aucun changement ne s'opère, toute prolongation est inutile, on devra revenir au régime mixte que l'on interrompra de temps à autre par des périodes de repos où le lait constituera la base de l'alimentation.

Le *régime mixte* comprend, en plus du lait, le pain, le beurre, le sucre, des féculents, des légumes verts, des potages maigres, des viandes blanches, des fruits, des pâtisseries, et enfin des œufs.

L'opportunité d'une alimentation *par les œufs* a été et est encore fort contestée. Les médecins qui les proscrivent s'appuient sur d'anciennes expériences de Stokvis répétées depuis par nombre d'auteurs et qui démontrent que l'*injection intra-veineuse* d'ovi-albumine provoque invariablement l'albuminurie chez les animaux. L'albumine de l'œuf passe dans les urines, où on peut la déceler à ses réactions spéciales (coagulation à 63°, l'albumine du sérum coagulant à 75°).

Mais il n'en est sans doute pas de même pour les œufs ingérés par l'estomac, à moins d'une susceptibilité particulière ou de l'existence d'une lésion rénale antérieure. Il est inadmissible *a priori* qu'ils ne subissent pas une certaine digestion, même quand ils sont ingérés sans être cuits. Des expériences nombreuses ont été faites sur ce point. Senator, Lehmann, Stokvis, Coats, d'Arcy-Power, pensent que cette albumine traverse le glomérule. Lauder-Brunton, cité par Grainger-Stewart, ne parvint pas à provoquer le passage de l'albumine en avalant six œufs frais séance tenante.

Maguire échoua de même, à la suite de l'ingestion de douze blancs d'œuf;

mêmes résultats négatifs par une alimentation comprenant dix-neuf œufs ingérés en trente-six heures (Dobradin). Grainger-Stewart répéta ces expériences sur quatre malades, un ataxique, un cardiaque, un homme dans un état de santé assez satisfaisant et un choréique. Chez les trois premiers il donna neuf et dix œufs frais par jour, pendant trois, sept et neuf jours; dans tous les cas, l'albuminurie survint vers le deuxième ou troisième jour, pour disparaître à la fin de l'expérience. Ces recherches diminuent considérablement l'importance de l'observation de Claude Bernard sur les dangers de l'œuf-albumine.

L'albumine est toujours peu abondante, elle n'est pas constituée par de l'*ovi-albumine*, mais par de la *sérine*. En conséquence, la théorie de l'absorption de l'ovi-albumine telle quelle dans le sang après ingestion par l'estomac et de son rejet par les reins, doit être abandonnée (Grainger-Stewart). Lawenmeyer de son côté donna six à neuf œufs cuits à quatre albuminuriques dont trois atteints de dégénérescence amyloïde et un de stase rénale d'origine cardiaque, sans constater le moindre changement dans la proportion de l'albumine.

On peut conclure de ces observations que les *œufs crus* ne doivent pas être prescrits chez les malades atteints de néphrite, mais que, par contre, les œufs cuits peuvent sans inconvénient entrer dans l'alimentation, sauf dans le cas où les fonctions digestives sont en mauvais état.

Tout le monde s'accorde au contraire à reconnaître l'inutilité et les dangers d'une alimentation *trop abondante*, dont les malades n'ont nul besoin. Tant qu'ils restent sous le coup d'une rechute, ils ne doivent pas s'exposer à la fatigue, une alimentation moyenne leur suffit. On voit en résumé que pendant l'évolution des néphrites, les malades sont dans un état d'équilibre instable, et que l'alimentation doit être assez réglementée pour ménager la fonction chancelante du rein. On pourrait dire que les albuminuriques doivent être soumis à *la ration d'entretien de personnes contraintes à garder le repos, à ne produire aucun effort, ni subir aucune fatigue*. Toutes ces prescriptions sont, on le voit, concordantes, puisque par une alimentation faible et le repos, on réduit au minimum le taux des déchets organiques, provenant soit de la digestion, soit des combustions internes. *Le malade atteint de néphrite chronique a besoin, s'il veut vivre, de continuels ménagements.*

Nous avons dit précédemment que les fonctions digestives se maintenaient beaucoup plus longtemps intactes dans le cours des atrophies lentes du rein, que dans les néphrites aiguës et les néprites prolongées dues au froid, à la scarlatine, ou à toute maladie du même groupe étiologique. La pratique de chaque jour confirme cette notion, et montre en outre que le régime ordinaire, et le régime large, supportés sans aucune gêne dans le premier cas, causent parfois des désordres marqués dans le second.

C'est à propos de la *dégénérescence amyloïde* que la plupart des auteurs se montrent beaucoup moins rigoureux sur le régime à suivre. Dans cette dernière affection, Grainger-Stewart conseille une nourriture substantielle, qui ne lui semble nullement contre-indiquée par l'état des reins, bien que les vaisseaux malades permettent la transsudation plus rapide de l'albumine qu'à travers les reins en voie d'atrophie; mais toutes les recherches tendent à démontrer l'intégrité relative des épithéliums. C'est encore à propos de cette forme que l'on

a conseillé les reconstituants, les *préparations ferrugineuses*, les *vins peu alcoolisés riches en tanin*.

D'une façon générale, au contraire, dans les autres formes de néphrites, les boissons fermentées et alcooliques doivent être proscrites ; les eaux minérales jouissant de propriétés diurétiques reconnues (Évian, Pougues, Alet, Bussang, Vittel) seront avantageusement recommandées, le vin blanc sera préféré au vin rouge, les bières légères aux bières fortes ; mais surtout les bières de malt étendues d'eau. Toutes ces boissons peuvent être remplacées de temps à autre par du thé léger pris surtout au moment des repas.

Tous les médecins sont aujourd'hui d'accord pour recommander aux malades les *précautions hygiéniques* les plus rigoureuses. Chacun sait la funeste action du froid et son rôle indéniable dans le retour et l'aggravation des poussées albuminuriques. Pour éviter les accidents, les malades atteints de néphrite doivent se préoccuper de leurs vêtements, de leur habitation, et choisir, s'ils le peuvent, comme lieu de résidence, en hiver, un climat chaud et sec ; l'expérience établit en effet qu'au moment de la saison chaude, les malades éprouvent toujours une grande amélioration dans leur état.

Pour éviter le froid et entretenir un fonctionnement régulier de la peau, on a conseillé l'usage de frictions pratiquées sur tout le corps ; il est préférable de les faire à sec et sans violence, pour ne pas amener une excitation trop énergique dont le rein pourrait ressentir le contre-coup. Mais il serait plus nuisible peut-être de maintenir les malades au repos absolu, sauf au moment des paroxysmes de la maladie. Dans la période de compensation, l'exercice très modéré, des promenades sans fatigue, la vie au plein air, le séjour dans certaines stations thermales d'altitude moyenne, modifient avantageusement la nutrition au grand profit du rein, dont l'action s'exerce sur des matières extractives plus réduites. D'après C. Allbutt, le repos cérébral serait aussi utile que le repos musculaire.

On *doit interdire aux malades certains aliments* dont l'action sur le rein paraît trop irritante, tels que les radis, les épinards, l'oseille et la rhubarbe comestible dont on use en Angleterre, les tomates, les aubergines, les asperges, les champignons, les truffes, la choucroute, et le cresson. Grainger-Stewart est arrivé à des résultats douteux pour les fromages ; par contre, il a trouvé plusieurs personnes assez sensibles à certains aliments tels que les noix, aussi les supprime-t-il complètement du régime alimentaire. Il en est de même des aliments fermentés ou en voie de décomposition, comme les conserves de poissons et les gibiers avancés.

J. Renaut déconseille les graisses qui peuvent d'après lui être éliminées au niveau des glandes sudoripares sous forme de corps gras nocifs. J. Teissier interdit d'une façon générale tous les aliments riches en azote pouvant augmenter dans une certaine proportion les produits d'oxydation inférieure nuisibles pour le rein. Il rejette donc de l'alimentation le fromage de gruyère contenant jusqu'à 19 pour 100 d'azote, et presque tous les poissons, parce que les uns ont une chair très nutritive, et que les autres se décomposent très vite donnant naissance à des leucomaïnes dangereuses, sole, saumon, etc.

Les œufs même des poissons doivent être proscrits puisque le caviar contient jusqu'à 21 pour 100 d'azote.

Pour le même motif et avec plus de raison encore, on surveillera très attentivement l'emploi des *médicaments*, des narcotiques en particulier. Todd avait autrefois publié (1857) un cas d'empoisonnement par la poudre de Dower; Cornil, Charcot, Dickinson, ont cité depuis des accidents graves à la suite de l'emploi des *préparations opiacées*. Bouchard, à propos de deux cas de mort provoqués par un *traitement mercuriel*, a mis en lumière les dangers que présente l'emploi de certains médicaments dans les néphrites; plus tard il insista sur l'incomplète élimination des alcaloïdes. Chauvet (1), reprenant cette question, montra avec quelle prudence il convient d'administrer le *sulfate de quinine*, le *bromure* et l'*iodure de potassium*, le *mercure*, l'*acide salicylique* (2), l'*opium* et l'*atropine*. Pour tous ces médicaments, la quantité éliminée par les urines est beaucoup moins considérable et l'élimination dure plus longtemps.

Guilbert et Hahn, Rayer, Corlieu, avaient cru démontrer l'imperméabilité des reins aux substances odorantes. De Beauvais concluait de ses recherches que le défaut d'élimination de la *térébenthine* est un signe pathognomonique de la maladie de Bright. On pourrait s'appuyer sur cette particularité quand on hésite à prescrire un médicament dangereux, mais les travaux les plus récents n'en ont pas confirmé l'exactitude (Furbringer).

Quant à l'*iodure de potassium*, nous croyons avec Bartels, pour l'avoir souvent employé, pendant de longues périodes et à doses assez élevées, qu'il ne présente aucun inconvénient. En supposant qu'il n'ait pas d'action véritablement efficace sur l'atrophie rénale progressive, il peut être très avantageusement mis à contribution dans la néphrite syphilitique.

Tout retard dans son élimination, de même que toute élimination insuffisante permet d'affirmer que le rein fonctionne mal. Il n'est contre-indiqué que dans les circonstances où il produirait une congestion œdémateuse de l'arrière-gorge, on peut alors le remplacer par l'iode en nature.

C'est au moment de la période de compensation que Grainger-Stewart conseille l'emploi de l'*acétate* et du *tartrate de potasse*, il recommande aussi avec instance l'*huile de genévrier*. Toutes ces médications sont contre-indiquées quand l'insuffisance rénale s'établit.

Mais on a beaucoup exagéré le danger des médicaments. Nous pouvons affirmer avec bien d'autres l'innocuité parfaite au moment des périodes de compensation de l'iodure de potassium, du mercure, du sulfate de quinine, du salicylate de soude même à haute dose, de la digitale et, à l'occasion, de la morphine administrés avec prudence.

B. — *TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX*

Malgré les précautions dont on entoure les malades, l'excellence du régime lacté et de l'alimentation faible, l'obstruction du rein se complète, et la période d'insuffisance rénale apparaît. Les véritables accidents urémiques ne se manifestent que plus tard; pendant quelque temps encore on peut essayer, non plus par le régime seulement, mais par un traitement médicamenteux, de rétablir le cours des urines et d'éviter les plus graves complications. Cette période d'insuf-

(1) Chauvet. *Du danger des médicaments dans les lésions rénales*. Thèse de Paris, 1877.
(2) Mlle G. Chopin. *Élimination de l'acide salicylique suivant les divers états du rein*. Thèse de Paris, 1889.

fisance se traduit cliniquement par plusieurs symptômes qui sont, par ordre d'importance, la *diminution de l'excrétion urinaire*, les *œdèmes* et l'*anasarque*, consécutivement l'apparition des *troubles digestifs*. Quand les malades sont abandonnés à eux-mêmes, et sans traitement véritable, l'économie compense, dans une certaine mesure, cet état d'infériorité du rein. C'est à cette compensation que s'adresse l'*hypertrophie du cœur* et l'action vicariante de certains émonctoires.

On sait aujourd'hui que le cœur lutte plus avantageusement dans les atrophies lentes, parce qu'il peut s'accoutumer à ces nouvelles conditions physiologiques, et que l'obstacle créé par le rétrécissement progressif du filtre rénal n'est pas trop prononcé dès le début. Dans les néphrites aiguës et subaiguës cette hypertrophie ne fait pas défaut, ainsi qu'on peut en juger d'après les caractères du pouls. Il est vrai de dire que, le plus souvent, la dilatation s'observe parce que la résistance à vaincre est d'emblée considérable. Comme le font remarquer Lecorché et Talamon, l'action compensatrice du cœur est toujours en œuvre dans les atrophies rénales progressives, car l'obstruction se poursuit sans relâche, de là, ces hypertrophies énormes constatées à la dernière période.

Dans cette lutte, le cœur ne peut faiblir sans que la fonction rénale soit menacée en retour, ce qui se produit chaque fois que la tension artérielle diminue et se trouve inférieure à la normale; à l'hypertrophie cardiaque succède l'atonie du muscle et la dilatation des ventricules. L'équilibre une fois rompu, il en résulte un cycle morbide dans lequel les phénomènes d'asystolie ne font jamais défaut, mais où, par suite de cette mollesse du cœur, la sécrétion urinaire peut être tellement amoindrie, que les accidents urémiques prennent le dessus. C'est alors que se produisent ces éliminations compensatrices et vicariantes dont l'estomac, l'intestin, le poumon, les glandes salivaires et en dernier lieu la peau, éprouvent le contre-coup.

Diurétiques. — Si ces considérations de physiologie pathologique sont exactes, comme tant de faits autorisent à le supposer, il en résulte qu'il peut y avoir, au cours des néphrites chroniques, des indications thérapeutiques en rapport avec cette diminution de l'énergie cardiaque.

L'*asthénie du cœur* peut être combattue par les médicaments appropriés : la *théobromine*, la *caféine* et surtout la *digitale*. Se fondant sur des accidents malheureusement réels, on voit aujourd'hui beaucoup de médecins reculer devant l'emploi de ces préparations, craignant l'apparition d'intoxications consécutives.

Sans doute, il ne convient pas d'intervenir chaque fois que l'équilibre est rompu. Si l'on suppose, d'après un examen approfondi, que les lésions du rein sont déjà très avancées, il faudra compter sur les seuls effets du régime lacté, et attendre l'occasion favorable pour une intervention plus opportune. Mais, si les accidents dérivent en grande partie de l'état du cœur, et que le rein paraisse suffisamment perméable (nous avons dit qu'il existait des moyens de s'en assurer), ce serait commettre une faute que de ne pas employer les médicaments nécessaires.

Les *diurétiques* n'ont pas tous l'influence désastreuse qu'on leur prête, d'accroître les lésions du rein, la *digitale* peut être considérée à la fois comme un tonique cardiaque, et comme un diurétique non irritant des plus salutaires.

La digitale, dit Grainger-Stewart, n'augmente jamais le taux de l'albumine quand on la donne à dose médicale, et souvent elle produit une diurèse des plus actives. Ne sait-on pas que, dans la congestion rénale dépendant de l'asystolie, ce médicament fait disparaître l'albuminurie avec la plus grande rapidité, les systoles ventriculaires prennent plus de force, les urines augmentent, les œdèmes diminuent; or, ces changements sont aussi faciles à constater dans les néphrites compliquées d'œdèmes que dans les hydropisies consécutives aux maladies du cœur.

La crainte du traitement digitalique ne peut se justifier que par l'insuffisance des renseignements recueillis auprès des malades et l'ignorance où l'on est du degré de perméabilité rénale. A la digitale, dont l'emploi reste limité aux faits dont il vient d'être question, on peut substituer la *théobromine*, le *strophantus*, la *spartéine*, le *convallaria*, la *caféine*, quelquefois même certains stimulants diffusibles, comme l'*éther*; de tous ces médicaments le plus actif et le moins dangereux est sans contredit la théobromine.

Le lait, donné concurremment, doit être coupé avec des eaux alcalines à base de soude (bicarbonates), on doit éviter l'usage des sels de potasse, diurétiques puissants sans doute, dont l'indication s'adresse surtout aux périodes de tolérance lorsque le rein est déjà libéré. La rétention de ces sels dans le sang augmenterait les phénomènes urémiques, l'obstruction du rein et donnerait au cœur un surcroît de fatigue. C'est pour la même raison qu'on doit proscrire à cette période une alimentation trop abondante, dont la conséquence serait la surélévation de la tension sanguine et un travail exagéré à accomplir (Lecorché et Talamon).

Rayer avait peu de confiance dans les *diurétiques* et paraît surpris de la confiance que leur accorde Christison; cependant il ajoute qu'il a vu plusieurs fois l'urine se modifier d'une manière favorable, l'hydropisie diminuer, ou même disparaître complètement, chez des malades auxquels il faisait prendre quatre à douze gouttes de *teinture de cantharides* dans une émulsion; c'est un remède incertain, dit cet auteur, qui pourrait être dangereux dans des mains inexpérimentées. A l'appui de son expérience Rayer cite cinq observations de Wells, où la dose de teinture fut portée jusqu'à 30, 50 et 60 gouttes dans les vingt-quatre heures. Dans trois cas, il y eut amélioration notable : dans un l'albumine disparut, dans deux autres faits l'emploi du médicament ne fut point suivi d'amélioration.

Certes, ce traitement n'est pas recommandable, et, d'après ce que nous savons aujourd'hui des effets de la cantharidine, on peut le trouver téméraire; c'est cependant juger trop vite que de le condamner sans appel et de prétendre qu'il ne peut avoir aucune utilité. Lancereaux et depuis Cassaet ont attiré l'attention sur son emploi. On ne conçoit pas *a priori* l'opportunité d'une pareille thérapeutique dans une néphrite invétérée, on comprend mieux son action possible, au cours d'une néphrite subaiguë, sur l'activité du rein, lui permettant de se débarrasser des produits qui l'encombrent et peut-être de réveiller la vitalité des épithéliums par une sorte d'irritation substitutive. Toute la question est d'employer la cantharide à dose thérapeutique. En tout cas, on peut conclure avec Rayer que la plus grande prudence doit en régler l'usage et qu'il convient avant de l'expérimenter d'en établir les indications.

Rayer conseillait aussi la tisane de *raifort sauvage*; de tous les diurétiques,

c'est celui dont l'emploi lui paraissait offrir le plus de chances de succès : on verrait, d'après lui, l'hydropisie diminuer, quelquefois disparaître complètement. Beaucoup de malades étaient cependant obligés d'abandonner ce médicament à cause de son goût désagréable et de son action irritante sur l'estomac.

Les autres diurétiques sont peu employés et méritent une simple mention. Bright conseillait autrefois la *scille*, à laquelle Rayer n'accordait aucune confiance; préconisée de nouveau par Hirtz, elle est définitivement tombée dans l'oubli comme trop irritante pour le rein, elle présente cependant certains avantages à condition d'être administrée avec prudence.

Le *benzoate de soude* est un diurétique très recommandable à la dose de 5 à 10 grammes par jour. Son goût doit être masqué par le citron, l'orange ou le sirop de limons.

Parmi les boissons ou les tisanes, il faut rappeler celles d'*uva ursi* employée par Bright, la décoction d'écorce fraîche de sureau, de stigmates de maïs, de fleurs sèches de muguet, de sommités de genêt, etc.

Diaphorétiques. — En même temps que les diurétiques ou à leur défaut, on a beaucoup vanté l'usage des *diaphorétiques*, en particulier *des bains de vapeur*. On espérait ainsi trouver du côté de la peau, une voie de dérivation aux produits retenus dans le sang et reculer pour quelque temps l'échéance d'accidents plus sérieux, on pensait aussi faire disparaître l'œdème.

L'expérience a justifié ces prévisions. Dans les mains de Rayer avec les bains de vapeur, dans celles de Bartels avec les bains chauds, les résultats obtenus ont été parfois des plus remarquables. Bartels recommande les bains à 40°, il faut y maintenir les malades pendant une heure au moins, puis, les envelopper de couvertures de laine dans un cabinet attenant à la salle d'hydrothérapie, de façon à les faire transpirer quelques heures encore. Cet auteur s'élève contre l'usage des bains de vapeur qui produisent un échauffement considérable de tout le corps et quelquefois un état de défaillance.

Aussi, Bartels est-il surtout partisan des *bains d'air chaud*, *dits bains romains*, toujours beaucoup mieux supportés, avec lesquels on obtient des diaphorèses abondantes, et dont la température peut être élevée sans grand inconvénient. Le médecin de Kiel dit avoir observé, dans certaines régions, une pratique qui démontre la croyance populaire à l'efficacité de la sudation dans le traitement de l'hydropisie. Les malades atteints d'anasarque étaient plongés jusque sous les bras dans un sac rempli de farine de haricots. La peau en contact avec la farine, était par ce fait maintenue dans un état de transpiration constante; sous l'influence de cette médication, la sécrétion urinaire, loin de diminuer, augmentait, le poids spécifique de l'urine s'abaissait, et la quantité d'albumine devenait moins considérable.

Rosenstein partage l'avis de Bartels en ce sens que si l'on a soin de provoquer tous les jours des sueurs profuses, on peut arriver à faire complètement disparaître les troubles nutritifs, conséquence de l'inflammation rénale. Furbringer se déclare partisan d'une pratique analogue et décrit plusieurs *appareils à air chaud*; on peut se servir avantageusement d'étuves en communication avec le lit des malades, la tête se trouvant complètement découverte. Cette méthode, couramment employée dans quelques-uns de nos hôpitaux, est exempte d'inconvénients et rend de réels services. Carrieu, de Montpellier, se sert d'un simple fourneau à alcool dont le tuyau se rend sous les couvertures.

S'appuyant sur des idées peut-être un peu théoriques, et les expériences de Koloman Muller, quelques médecins ont une tendance à croire que la dérivation produite sur la peau contrarie l'élimination aqueuse par le rein. Bartels et Furbringer insistent au contraire avec force sur le rétablissement du cours des urines consécutif à cette méthode de traitement.

Il convient, avant d'abandonner une médication qui paraît avoir fait ses preuves, de ne pas attribuer aux bains d'air sec et chaud les accidents presque inévitables après l'emploi des bains de vapeur qui s'opposent, ainsi qu'on le sait, à la diaphorèse et élèvent considérablement la température. En tout cas, de l'aveu même de Bartels, les bains d'air chaud sont bien préférables aux bains humides donnés suivant la méthode de Liebermeister à 38° et élevés progressivement jusqu'à 42°.

Pour expliquer les accidents urémiques consécutifs à l'emploi des sudations abondantes, on a supposé qu'en mobilisant les œdèmes, on remettait en circulation une grande quantité de matières extractives tenues en réserve dans les tissus. Cette explication est certainement plausible, mais peut être hypothétique, puisque Bartels avait plusieurs fois remarqué que sous l'influence des bains d'air chaud l'urine augmente.

Le traitement par les bains fut bientôt remplacé par l'usage du jaborandi et les injections de *pilocarpine*. Prætorius se loue beaucoup de ce médicament, il obtient chez les enfants la cessation des convulsions quelques minutes après une injection de 0,005 milligrammes à 0,01 centigramme ; ces résultats heureux ont été confirmés par Damaschino, Moussous et Henoch. Cependant, d'après ce dernier auteur, le nombre des insuccès est plus grand que celui des guérisons, des injections atteignant un centigramme au maximum peuvent déterminer des vomissements répétés et des symptômes menaçants de collapsus. Pour combattre ces défaillances, Prætorius conseille l'usage préventif du cognac et des injections sous-cutanées d'éther, Cadet de Gassicourt ne dépassait pas chez les enfants 2 à 5 milligrammes de substance active.

Pour éviter les dangers de la pilocarpine en injection, H. Mollière, de Lyon, a préconisé l'usage d'une pommade à base de pilocarpine (0,05 à 0,10 pour 100 de vaseline), étendue sur le tronc et déterminant une sudation locale après enveloppement de la partie enduite. La pilocarpine n'est pas absorbée, aussi ignore-t-on comment elle agit, car non seulement elle excite directement les glandes sudoripares, mais par un circuit inconnu active la diurèse.

Purgatifs. — Les objections faites aux bains chauds et à la pilocarpine pour provoquer la sudation ont été renouvelées contre les *purgatifs*. Il est certain qu'ils sont d'un emploi beaucoup plus délicat et ne trouvent leur application, toujours incertaine et temporaire, qu'au moment des périodes d'urémie. Un mauvais état des fonctions digestives constitue une contre-indication, aussi les *drastiques* seront particulièrement réservés aux périodes initiales des néphrites aiguës, alors que l'intestin ne présente encore aucune lésion.

On pourra de temps à autre avoir recours à l'eau-de-vie allemande ou la remplacer par des purgatifs plus doux, lavements à base de sulfate de soude et de follicules de séné.

Acupuncture. — Comme il arrive trop souvent, dit Rayer, que malgré l'emploi des purgatifs, des diurétiques et des sudorifiques, l'hydropisie non

seulement persiste, mais encore fait des progrès; que le scrotum et le pénis deviennent monstrueux; que la peau des membres inférieurs, par suite d'une distension excessive, se fendille, rougit, et que parfois ces parties sont attaquées d'un phlegmon érysipélateux, on a conseillé, pour prévenir ces accidents, de recourir à l'*acupuncture*, aux *mouchetures* avec la lancette et aux scarifications. « Je regrette d'être obligé de dire encore que ce sont là de tristes ressources. J'ai vu si souvent des piqûres avec la lancette et l'acupuncture amener, dans cette hydropisie, le développement de phlegmons érysipélateux, lorsqu'ils n'existaient pas, que maintenant je n'ai jamais recours à ces moyens dans le but de prévenir cette inflammation; et lorsqu'elle existe, ce n'est le plus souvent qu'à regret que je me décide à pratiquer l'acupuncture dans des points éloignés des parties enflammées. »

Bartels était opposé également à toute intervention, la considérant comme inutile et dangereuse. Notre opinion est aujourd'hui la même, car, malgré la perfection des méthodes de pansement, il est presque impossible de se mettre complètement à l'abri des angioleucites, des érysipèles et des phlegmons, une fois que le derme est à nu. Si l'on se décide à évacuer le liquide, on devra de préférence avoir recours aux aiguilles de Southey.

Furbringer et Leichstenstern disent cependant avoir maintes fois soulagé les malades par de larges *scarifications* donnant issue à une grande quantité de liquide; grâce aux précautions prises, il n'auraient jamais eu d'accidents à redouter.

Il y aura lieu quelquefois de ponctionner la *plèvre*, le *péritoine*, peut-être le *péricarde*, pour écarter un danger immédiat. Grainger-Stewart rapporte l'observation d'un homme qui dut être plusieurs fois ponctionné pour une ascite parce qu'il était sur le point d'asphyxier. La guérison fut obtenue grâce à ces interventions; d'autres faits démontrent qu'à la suite de paracentèses abdominales une amélioration manifeste peut survenir et que la maladie subit un temps d'arrêt.

Médications anti-albuminuriques. — Les médications précédentes ont pour but de rétablir le cours des urines ou de suppléer à l'insuffisance du rein par les voies de dérivation que l'économie emploie, alors que le champ de la dépuration urinaire se rétrécit; c'est donc au premier chef une thérapeutique symptomatique destinée à prévenir les complications. On espérait autrefois pouvoir obtenir la disparition complète de la maladie et la cicatrisation des lésions rénales en portant directement au contact des cellules les médicaments capables de les modifier; on cherchait, en somme, à tarir dans sa source l'*albuminurie*.

L'une des substances qui ont été le plus longtemps en vogue pour obtenir ce résultat, est le *tanin*. Tour à tour vanté, puis délaissé, ce médicament est encore employé, mais il faut ajouter aussi sans succès. L. Brunton en parle favorablement, ainsi que du tannate sodique; Ribbert, Mamminger l'auraient trouvé efficace dans leurs expériences (Grainger-Stewart).

Ribbert prétend avoir retiré les meilleurs résultats de l'*arbutine*, principe actif de l'uva ursi et de la *fuchsine* préconisée autrefois par Bouchut. Fothergill est très sceptique sur la valeur de ces substances prétendues modératrices de l'albuminurie et se demande si la perte albumineuse est jamais suffisante pour mettre la vie en péril; il ne croit pas que cette élimination puisse être enrayée par les astringents, mais seulement par les ferrugineux.

Broadbent attribue une efficacité réelle à des doses modérées *de mercure* dans la disparition des dernières traces d'albumine dans la néphrite aiguë fébrile.

Saundby a fait une étude très approfondie des médicaments considérés comme frénateurs de l'albuminurie, il a pu se convaincre que les *alcalis*, les *astringents*, les *benzoates*, les *toniques cardiaques*, la *pilocarpine*, la *térébenthine*, la *fuchsine*, les *cantharides*, l'*iodure de potassium*, les *préparations martiales* et les *purgatifs* n'avaient aucune action sur l'albumine urinaire. Rosenstein, W. Robert, Grainger-Stewart concluent dans le même sens.

J'ai pu me convaincre, dit Grainger-Stewart, par des expériences soigneusement faites, que nous n'avons pas le droit de conférer à aucun médicament le pouvoir direct d'amoindrir le débit de l'albumine.

Saundby réserve l'usage des alcalis et du tannate sodique au traitement des vieilles néphrites. Lecorché et Talamon considèrent que le tanin et l'*acide gallique* qu'employait Gubler sont inutiles dans les périodes aiguës, utiles au contraire à titre de tonique, dans les périodes de déchéance et de cachexie.

Restent les sels de *strontiane*, qui auraient une action suspensive sur l'albuminurie sans augmenter la diurèse. G. Sée, Dujardin-Beaumetz qui ont expérimenté ce médicament ont prétendu qu'il échoue dans les néphrites lentes et qu'il trouve sa véritable indication dans les premières périodes des néphrites aiguës. Le sels de strontiane les plus usités sont : le bromure, l'azotate et le lactate, surtout ce dernier. On le donne à la dose de 6 à 8 grammes par jour en solution aqueuse, car il est très soluble, mais aussitôt qu'on en cesse l'emploi l'albuminurie reparaît.

D'après Laborde le lactate de strontiane serait nettement diurétique. Ce médicament a été associé au *chlorobromure de calcium* à cause de ses propriétés antifermentatives.

Toujours est-il que les médicaments anti-albuminuriques n'existent pas, leur action est antiphlogistique, antiseptique, ou diurétique, ils s'attaquent à la cause de la néphrite ou modifient les lésions des glomérules et des tubes et par suite ont une influence médiate sur l'albuminurie.

C. — *TRAITEMENT DE L'URÉMIE*

Qu'il s'agisse des néphrites aiguës ou chroniques, les méthodes thérapeutiques peuvent échouer complètement, et, en dépit des précautions les plus minutieuses de l'alimentation la mieux réglementée, les phénomènes urémiques apparaître. Si l'on veut lutter avantageusement contre l'urémie, il faut se tenir prêt à intervenir rapidement et avec énergie. Si l'on diffère quelque peu l'application des méthodes efficaces, la vie du malade court les plus grands dangers. Il faut savoir que l'on peut être aussi utile par une *saignée faite à propos* en y joignant au besoin l'emploi des antispasmodiques, que par l'administration du sulfate de quinine au cours d'un accès pernicieux.

Dans les néphrites subaiguës, dans la néphrite scarlatineuse en particulier, l'oligurie et l'anurie annoncent fréquemment les prodromes de l'urémie, l'insuffisance rénale est imminente à ce moment. Cette situation critique, ainsi que le démontrent un grand nombre d'observations, peut se maintenir pendant plusieurs jours sans danger apparent pour le malade, mais cependant il y a une limite que l'intoxication ne doit pas franchir. A ce moment précis, il

suffit de légères modifications dans l'état de la circulation rénale pour que la débâcle urinaire se produise ou que, par contre, l'encombrement du filtre soit insurmontable et que les accidents se précipitent jusqu'à la mort.

L'expérience démontre qu'il est inutile de s'adresser tout d'abord aux *diurétiques*, aux *diaphorétiques* ou aux *évacuants* dont on a déjà sans doute usé avant l'apparition des phénomènes comateux, éclamptiques ou dyspnéiques; un seul traitement s'impose, *c'est la saignée*. En l'employant, peut-être pourra-t-on gagner quelques heures avant d'intervenir d'autre manière; elle est parfois assez efficace pour que tout danger soit définitivement écarté. La saignée doit être abondante, de 300 à 500 grammes; elle sera renouvelée le jour même ou le lendemain si les accidents n'ont pas cédé.

De toutes les formes de l'urémie, c'est l'*éclampsie* qui est le plus heureusement modifiée par cette intervention; il n'est pas rare de voir les phénomènes s'amender avant même que l'évacuation sanguine soit finie. Les améliorations les plus démonstratives ont été observées dans l'éclampsie scarlatineuse et dans l'éclampsie puerpérale; on obtient aussi d'assez bons résultats dans les poussées paroxystiques des néphrites subaiguës.

Bartels pense que, chez les adultes, on doit pratiquer la saignée dès qu'il se produit des convulsions urémiques; mais chez les enfants, on se contentera d'appliquer un nombre de sangsues proportionné à leur âge et, suivant une coutume ancienne, on les mettra derrière les oreilles. Rilliet conseillait aussi d'apporter une certaine modération dans l'emploi de la saignée chez les enfants. Cependant, Peter et Marshal Hall, avaient retiré le premier chez un jeune homme 1200 grammes de sang; le second, chez un enfant de quatorze ans, d'abord 265, puis 218 grammes; Guyot, 300 grammes chez un enfant de onze ans. Tous ces cas furent suivis de guérison, la crainte de Rilliet n'est donc pas justifiée.

D'ailleurs, à moins de danger imminent, on peut recourir, dit Merklen, à d'autres médications. Trousseau préconisait la *compression digitale des deux carotides* ou simplement de l'artère située du côté opposé aux convulsions, lorsque celles-ci étaient unilatérales. Ce moyen a réussi une fois entre les mains de Trousseau, deux fois entre celles de Rilliet; Cadet de Gassicourt cite une observation analogue.

Grainger-Stewart n'est pas partisan de la saignée, sauf dans l'éclampsie puerpérale, en revanche il recommande l'usage du *chloroforme*, du *chloral* et des *bromures*. Ce sont en effet des médicaments de premier ordre, acceptés par tous les médecins et que tous ont expérimentés avec succès. Les *inhalations de chloroforme* furent d'abord employées chez les femmes en couche, puis chez les enfants, dans l'éclampsie scarlatineuse (West). En France, on administre plus volontiers le *chloral* soit par la bouche, soit en lavement; c'était à la saignée, associée aux lavements répétés de chloral, que l'on donnait la préférence dans le traitement de l'éclampsie de la grossesse, mais il paraît certain aujourd'hui que nul médicament ne saurait l'emporter sur le chloroforme.

Bartels regarde l'introduction des anesthésiques dans le traitement des convulsions urémiques comme une des applications thérapeutiques les plus heureuses qui aient été faites en ces derniers temps. Les *lavements purgatifs* (Lépine), les *lavements froids* (Dumontpallier), paraissent suffire dans quel-

ques circonstances, pour modérer l'excitabilité du système nerveux et arrêter les convulsions.

Les *purgatifs* et les *diaphorétiques* arrivent en seconde ligne dans le traitement de l'éclampsie et de l'insuffisance rénale. Lorsque tout danger paraît écarté, on peut les mettre en œuvre pour rétablir la sécrétion urinaire et alléger le rein d'un excès de travail. Rayer employait le *séné*, la *coloquinte*, la *gomme-gutte*, la *scammonée*, l'*élaterium*. Les trois premières substances sont également recommandées par Bartels; l'élaterium, d'après Ribbert, aurait la propriété, tout en purgeant, d'augmenter les urines.

Ce que nous avons dit plus haut des diaphorétiques, de l'emploi des bains chauds et de la pilocarpine est applicable aux faits que nous envisageons, il est inutile d'y revenir.

Dans les néphrites chroniques tous ces moyens échouent en général parce que les lésions sont déjà trop avancées. La saignée ne donne qu'une amélioration passagère, bientôt les malades retombent et tout le bénéfice de l'intervention est perdu.

Dans les formes lentes de l'urémie, on prescrit les antispasmodiques; contre la *dyspnée*, d'après Lemoine ([1]) de Lille il faudrait employer l'éther à très haute dose *en injections sous-cutanées* et par la bouche. On a conseillé encore le *bromure de sodium*, le *valérianate d'ammoniaque*, les *inhalations d'oxygène*, l'*iodure d'éthyle*, le *nitrite d'amyle*, l'*ipéca* 0,05 associé à l'*opium* 0,002 sous forme pilulaire une toutes les heures jusqu'à effet nauséeux (Dieulafoy).

Lorsque les vomissements incoercibles apparaissent, on additionne le lait d'*eau de chaux*, d'*eau de Vichy*, d'*eau-de-vie* ou *de kirsch*, on doit le donner de préférence frais ou froid. Si, malgré tout, les vomissements persistent, on peut administrer avant les repas une ou deux gouttes de *créosote* dans une cuillerée d'eau, ou bien, comme le conseille Bartels, deux gouttes de *teinture d'iode* dans la même quantité de véhicule (Merklen). L'*eau chloroformée*, ainsi que des doses faibles d'une solution de *chlorhydrate de cocaïne*, pourront être avantageusement utilisées contre les vomissements incoercibles; Lecorché et Talamon conseillent l'emploi de l'acide lactique à la dose de 4 à 6 grammes.

Lorsque tous les moyens ont échoué, on est autorisé à employer les méthodes d'exception qui ont paru, dans certains cas, donner des améliorations inattendues.

Dieulafoy ([2]) signale des guérisons dues à la transfusion ou tout au moins, ajoute-t-il lui-même, ayant coïncidé avec la transfusion et l'introduction d'une quantité de sang qui aurait paru tout à fait insuffisante d'ailleurs. Bartels cite un fait semblable.

C'est également dans le but de venir en aide aux malades dans des cas désespérés que Dieulafoy a conseillé les injections de *néphrine* préparée d'après le procédé suivant : on recueille 200 grammes de substance corticale de rein de bœuf que l'on broie dans un mortier avec un mélange de 500 grammes de glycérine et de 200 grammes d'eau à 5 pour 1000 de sel marin. Deux filtrations sont opérées, la deuxième sur filtre de porcelaine après cinq heures de macération.

([1]) G. Lemoine. Traitement de la dyspnée urémique par l'éther à haute dose. *Presse méd.*, 1897. — A. Gallois. La dyspnée urémique et son traitement par l'éther. *Th.* Lille, 1897.
([2]) Dieulafoy. Étude sur la transfusion du sang dans la maladie de Bright. *Gaz. hebd.*, 1884.

On recueille en tout 50 à 55 grammes de liquide. On peut avec cet extrait hydro-glycériné faire 8 à 10 injections par jour, chaque seringue contenant environ 50 centigrammes de *néphrine*.

Dieulafoy[1], Gonin[2], Schiperovitsch[3], Maruella[4] auraient obtenu des résultats assez satisfaisants pour justifier l'emploi de cette méthode lorsque les autres médications sont restées sans effet. Picchini [5], cité par Chauffard, n'aurait eu que des résultats négatifs. Chatin et Guinard[6], de Lyon, ont étudié comparativement la valeur antitoxique : 1° de l'extrait glycériné de glande fraîche d'après la méthode de Brown-Séquard; 2° du sang circulant; 3° du sérum de la veine rénale.

Ils ont obtenu des résultats contradictoires mais assez importants toutefois pour justifier de nouvelles recherches en ce sens.

Quelques médecins accordent une efficacité réelle aux grands lavements froids ou aux lavements fractionnés répétés assez fréquemment, ainsi qu'aux injections sous-cutanées de sérum artificiel suivant la méthode de Sahli de Berne. Il est vrai que l'on obtient quelquefois par ce procédé une diurèse abondante, mais sans grand bénéfice pour le malade. En effet, l'eau qui franchit le rein n'entraîne pas avec elle les poisons retenus dans les tissus et les organes pour une raison que nous ignorons actuellement, de sorte que, dans ces cas d'intoxication forte, ainsi qu'il résulte de certains faits expérimentaux (Hallion), la diurèse nous induit en erreur puisque l'empoisonnement persiste. L'expérimentation donne même des résultats assez curieux; avec la même dose de toxique, les animaux injectés meurent plus vite que ceux qui sont abandonnés à eux-mêmes.

Comme *traitement préventif* de l'urémie et du retour des crises, Bouchard conseille le régime lacté à l'exclusion des viandes et du bouillon riche en matières extractives et en sels de potasse ; on pourrait autoriser cependant l'usage de la viande bouillie. Le lait est par contre pauvre en potasse, laisse peu de résidus intestinaux, est bien digéré, produit des matières fécales peu abondantes, solides, ne contenant que peu de pigment biliaire, d'où une absorption minime de substances toxiques. Bouchard insiste également sur les avantages de la vie à la campagne : le travail au grand air augmente les combustions par l'oxygène du sang et supprime ainsi 30 pour 100 de la toxicité totale des urines émises en vingt-quatre heures, il supprime 27 pour 100 de la toxicité de la veille, son influence s'étend même à la période du sommeil qui succède au travail, en faisant perdre aux urines de la nuit 40 pour 100 de leur toxicité. De là l'utilité au moment de l'apparition des phénomènes urémiques des *inhalations d'oxygène*.

La fatigue, les émotions morales et les affections intercurrentes augmentent au contraire notablement cette toxicité. Bouchard est opposé aux procédés *diaphorétiques* recommandés, bains d'air chaud et injections sous-cutanées de pilocarpine; car, suivant lui, la sécrétion urinaire en est diminuée d'autant.

(1) Dieulafoy. *Soc. méd. des hôp.*, 1892.
(2) Gonin. *Lyon méd.*, 1894.
(3) Schiperovitsch. *Médecine moderne*, 1895.
(4) Maruella. *Congrès de méd.*, Paris, 1900.
(5) Picchini. *Gaz. degli Ospedali*, 1896.
(6) Chatin et Guinard. De la sécrétion interne du rein, exposé théorique et contribution expérimentale. *Arch. de méd. exp.*, 1900.

Il combat également l'usage des *purgatifs drastiques* d'après le raisonnement suivant : si le sérum sanguin contient 52 centigrammes d'urée par litre, le liquide exsudé dans l'intestin renferme absolument la même proportion. En revanche, si on enlève au sang un litre d'eau par la voie intestinale, c'est un litre d'eau qui passera en moins par la voie rénale : or ce litre d'eau éliminé comme urine aurait entraîné 50 fois plus d'urée. Ce raisonnement ne peut s'appliquer dans sa rigueur aux faits où l'anurie est pour ainsi dire absolue et où il est impossible, quel que soit le traitement institué, de rétablir le cours des urines; dans ce cas les drastiques ont leur utilité. Le purgatif, outre qu'il balaye l'intestin, peut dans une certaine mesure soustraire une partie des poisons accumulés dans le sang. La vie se prolonge ainsi très précaire sans doute, mais on a gagné du temps et dans cet intervalle le rein s'est peut-être en partie désobstrué.

En retirant 52 grammes de sang, on enlève d'après Bouchard 50 centigrammes de matières extractives, seizième partie de ce que l'urine doit emporter, ce résultat n'est pas à dédaigner, cette soustraction pouvant suffire à sauver la vie du malade, en supprimant l'*excès* de subtances toxiques qui détermine presque toujours l'apparition d'accidents mortels. En définitive, une saignée de 52 grammes enlève autant de matières extractives que 280 grammes de liquide diarrhéique.

En conseillant de supprimer toutes les causes d'empoisonnement provenant de la sécrétion biliaire, de l'alimentation et des putréfactions intestinales, Bouchard arrive à résumer ainsi le traitement pathogénique de l'urémie : *diurétiques*, et en première ligne le lait; lait comme aliment, *antisepsie intestinale*, *saignée* contre les accidents immédiatement menaçants.

Ce traitement est, ainsi que nous l'avons vu, celui qui est préconisé depuis de longues années contre l'urémie des néphrites aiguës, en particulier contre l'éclampsie scarlatineuse et celle des femmes en couches; il est impraticable et insuffisant dans l'urémie lente des atrophies rénales à la période où aucun aliment n'est supporté.

Les évacuations sanguines peuvent à ce moment affaiblir les malades déjà très anémiés; Bartels, partisan déclaré de la saignée dans l'éclampsie, avait une bien faible confiance dans l'efficacité de ce moyen au moment des dernières phases de l'atrophie rénale suite de néphrite chronique, et J. Renaut la déconseille également surtout dans l'urémie comateuse à forme progressive.

D. — *TRAITEMENT HYDROMINÉRAL*

Le traitement *hydrominéral* des néphrites se résume à un très petit nombre d'indications. Il s'adresse surtout en effet aux maladies qui occasionnent ou qui préparent les affections chroniques du rein bien plus qu'à celles-ci lorsqu'elles sont déclarées. C'est dire que la plupart des eaux minérales concernent les dyspeptiques, les uricémiques, les goutteux, les obèses, les diabétiques, les malades dont l'alimentation azotée est abondante, la nutrition peu active, la désassimilation quelquefois trop accentuée comme certains phosphaturiques (A. Robin).

Par conséquent, suivant les cas, on conseillera Royat, Saint-Nectaire et la Bourboule (dyspepsie); Vichy, Carlsbad, Marienbad, Châtel-Guyon (troubles

gastro-hépatiques et diabète): Contrexéville, Évian, Capvern, Vittel, Pougues (gravelle et acide urique en excès), Brides, Marienbad (obésité).

L'indication de Saint-Nectaire est discutée. Tandis que Lecorché la conseille avec Vichy, Vals, Royat, comme pouvant convenir aux formes aiguës des néphrites, A. Robin la réserve à certaines albuminuries consécutives au surmenage nerveux avec phosphaturie, il la rejette complètement du traitement des néphrites aiguës avec œdème et des néphrites chroniques avec hypertrophie du cœur et urohématine en excès, il l'accepte dans les néphrites post-infectieuses avec albuminurie légère un ou deux ans après l'attaque.

Pour les néphritiques à nutrition torpide, à chairs molles, n'ayant aucune tendance aux congestions ni à l'éréthisme cardiaque, on pourra conseiller avec avantage Salins, Salies-de-Béarn ou Biarritz, Hombourg, Nauheim, Kreuznach, Kissingen, Bourbonne, Bourbon-l'Archambault, Bourbon-Lancy, Uriage, Ragatz.

Toutes ces eaux seront prises en bain non en boissons. Elles trouveront leur indication, surtout les plus chlorurées d'entre elles, chez les malades soupçonnés d'être atteints de dégénérescence amyloïde.

Enfin, les malades qui seront supposés en voie de guérison complète, après avoir été suivis pendant plusieurs années pour une néphrite d'origine infectieuse, pourront également profiter de Saint-Nectaire ou des eaux diurétiques à minéralisation faible: Évian, Vittel, Pougues, Capvern et Contrexéville.

Si les eaux bicarbonatées sodiques, bicarbonatées et sulfatées calcaires, et chlorurées trouvent leur emploi dans les périodes de compensation des néphrites, les eaux ferrugineuses sont rarement employées sur place. Lecorché et Talamon ne les recommandent pas. Elles sont cependant utiles chez certains albuminuriques débilités, tout au moins à prendre à demeure.

Lecorché et Talamon, Semmola, Senator, Bouchard, A. Robin, sont absolument opposés à l'usage de l'hydrothérapie froide qui, suivant nous, ne peut avoir que des inconvénients, les cures d'air à altitude moyenne sont au contraire recommandables.

CHAPITRE XVI

DÉGÉNÉRESCENCE GRAISSEUSE
DESTRUCTION DU REIN PAR INTOXICATIONS MASSIVES

L'étude des néphrites infectieuses démontre qu'il y a grand avantage à distinguer l'action des microbes de celle de leurs produits solubles dans la production des lésions. La tendance actuelle est d'accorder une influence prépondérante aux poisons, et de considérer que l'action directe des bactéries sur les éléments figurés du rein ne s'exerce qu'assez rarement. Ce qui paraît établi pour la plupart des néphrites peut être admis presque sans discussion pour la dégénérescence graisseuse. Elle peut en effet être reproduite expérimentalement sans l'intervention des bactéries.

Si l'on veut conserver à la *dégénérescence graisseuse du rein* sa physionomie

partieulière il faut ne décrire sous eette désignation qu'un nombre assez restreint de faits dans lesquels l'organe tout entier a subi eette métamorphose. C'est dire que la deseription doit se borner aux altérations de la dégénéreseenee graisseuse aiguë.

On éliminera done de eet exposé toutes les modifieations eellulaires observées dans les néphrites ehroniques. Dans les maladies de longue durée, les reins eontiennent en effet, eombinées à la stéatose, des inflammations diffuses du tissu eonjonetif et des altérations glomérulaires de divers ordres. Les cellules abrasées au sommet sont chargées de graisse dans leur partie basale adhérente à la paroi des tubes eontournés. Elles sont généralement morcelées et à peine reconnaissables.

Des infiltrations graisseuses de même importanee sont souvent assoeiées à la dégénérescenee amyloïde; elles ne rentrent pas davantage dans notre sujet.

Les dégénéreseenees partielles appartiennent aussi aux formes lentes de la tuberculose rénale, et, d'après Laneereaux, seraient tributaires de l'aleoolisme. C'est pour cet auteur la seule lésion rénale d'origine aleoolique. Cette opinion ne peut être aceeptée sans réserve. Quant à la nature exaete des lésions cellulaires observées dans la tubereulose chronique, elle est eneore diseutée.

On sait que, dans le foie gras des tuberculeux, les eellules eontiennent beaueoup de graisse, mais que le eorps eellulaire et le noyau sont eneore aetifs. Cette graisse est done une graisse déposée ou fabriquée sur plaee et non utilisée ; elle forme une réserve qui encombre la cellule, mais celle-ei n'est pas à proprement parler dégénérée; elle vit mal peut-être et d'une façon torpide, mais sa fonetion n'est pas abolie, on peut en dire autant pour les eellules du rein. L'expression de dégénéreseenee graisseuse est un terme auquel on donne une trop grande extension mais qui s'applique tout naturellement aux faits que nous allons exposer.

La *dégénérescence graisseuse* est une altération du rein dont l'évolution est des plus rapides. Elle se fait en général en plusieurs jours, mais sa marehe est parfois foudroyante. Les lésions dont elle est aecompagnée sont d'une telle intensité qu'elles sont rarement suivies d'une résolution et d'une régénération eomplète.

Les deux séries de eauses qui président au développement de ees altérations sont : 1° les empoisonnements par eertaines substanees, telles que le phosphore, l'arsenic, l'antimoine, l'iodoforme (G. Rummo), le cuivre (Filehne), peut-être l'oxyde de earbone; 2° eertaines maladies infeetieuses ou toxiques dont la liste est encore ineomplète, parmi lesquelles il faut mettre en première ligne les ietères graves et la fièvre jaune, en seeonde ligne le choléra et la grossesse.

Parmi les substances toxiques on a eité également l'acide sulfurique. Mais il donne aux reins une teinte blane grisâtre sale très différente de la teinte jaune de la dégénéreseenee graisseuse. Dans celle-ci, le rein est gros et mou; à la suite de l'empoisonnement par l'acide sulfurique, le rein eonserve son volume et il est dur. Les lésions dont il est atteint sont surtout des lésions de néerose et non de dégénéreseenee graisseuse.

Beaueoup d'auteurs ont reproduit expérimentalement les intoxieations par le *phosphore* et l'*arsenic*. Les résultats obtenus présentent une parfaite uniformité. Chez l'homme, les empoisonnements par le phosphore et l'arsenie sont

rarement le fait d'une méprise, ils résultent toujours d'une tentative homicide ou suicide. Dans ces circonstances les phénomènes observés du côté des reins offrent la plus grande analogie. Mais on ne peut étudier avantageusement les premières phases de la destruction organique que chez les animaux. Elles échappent souvent chez l'homme, parce que la mort ne se produit qu'au bout de plusieurs jours.

Dans l'intoxication expérimentale par le *phosphore*, les lésions du rein n'apparaissent pas aussi vite que celles du foie [1]. Chez les cobayes, après *six heures* d'empoisonnement, les modifications des cellules sont à peine appréciables, mais après vingt-quatre heures les lésions des tubes contournés s'observent déjà d'une façon très manifeste. Toutes les cellules ont conservé leur situation respective, leurs limites sont encore nettement dessinées, mais leur contenu est trouble, granuleux et mélangé de très fines granulations graisseuses. Les noyaux sont volumineux, contiennent des granulations protéiques, claires, les nucléoles sont moins apparents. Les endothéliums des capillaires intertubulaires et ceux des glomérules ne présentent pas à ce moment de modifications bien nettes, le reste de l'organe est normal.

Au *quatrième jour* de l'empoisonnement (Cornil et Brault) les épithéliums des tubuli contorti sont presque complètement détruits, les séparations cellulaires à peine indiquées. Par leur partie moyenne et leur base les cellules se trouvent confondues. Elles sont tellement infiltrées de graisse, qu'après l'action de l'acide osmique, les noyaux sont difficiles à mettre en évidence. On pourrait supposer qu'ils sont simplement masqués par les granulations graisseuses, mais en beaucoup de points on n'en trouve plus trace. Beaucoup d'animaux meurent spontanément vers le sixième ou le septième jour.

Au niveau des glomérules de Malpighi et des capillaires intertubulaires, les épithéliums sont granulo-graisseux mais surtout granuleux; les cellules du revêtement externe du glomérule sont gonflées, leur noyau est distendu, hydropique, le protoplasma contient des granulations protéiques vésiculeuses, et quelques granulations de graisse.

Les altérations obtenues avec l'*arsenic* ont moins d'importance; celles que l'on détermine avec l'intoxication phosphorée sont remarquables au contraire par leur constance et la régularité de leur développement.

Si au lieu de sacrifier les animaux on les laisse mourir, aux progrès de l'intoxication on voit que les lésions du foie et d'autres organes sont également très accusées, aussi est-il permis d'en inférer que la mort n'est pas la conséquence des seules altérations du rein. Il est utile de soulever cette question, car elle a été discutée chez l'homme à propos de la pathogénie de l'ictère grave. En tout cas, on provoque constamment avec le phosphore chez les animaux une dégénérescence graisseuse étendue à beaucoup d'organes, extrêmement avancée dans le foie et qui se complète en quelques jours.

Ces lésions sont des types d'altérations nécrobiotiques sans la moindre trace d'inflammation. Il se produit en quelque sorte une sidération organique qui s'étend aux vaisseaux et supprime tout phénomène de diapédèse. Il est probable

[1] Cornil et Brault. Recherches histologiques relatives à l'état du foie, du rein et du poumon dans l'empoisonnement par le phosphore et l'arsenic. *Journal de l'anat. et de la phys.*, 1882.

que si l'empoisonnement se trouvait limité à quelques districts, on observerait autour des foyers de nécrose des vaisseaux dilatés et des accumulations de cellules lymphatiques comme on en rencontre au voisinage des *infarctus* en voie de réparation. Mais les animaux ne résistent pas à cette intoxication et meurent tous, même après l'ingestion de doses minimes.

C'est également à la suite de l'ingestion de très petites doses de phosphore, quelques centigrammes, que l'*empoisonnement est observé chez l'homme.* Les modifications du rein et du foie ne diffèrent pas sensiblement de celles qui sont rapportées plus haut, et, chose curieuse, c'est à peu près dans le même délai de six à huit jours que la mort survient dans la plupart des cas, après une rémission trompeuse de 1 jour et demi à 2 jours. Cependant, les toxicologistes nous apprennent que, des doses élevées de phosphore produisent un empoisonnement aigu qui tue en un jour, parfois en quelques heures. Dans ces conditions, le foie, le rein et le cerveau sont congestionnés; à l'examen microscopique on observe un commencement de dégénérescence graisseuse du côté du foie. Voici une analogie de plus avec la succession et la progression des lésions constatées dans l'intoxication expérimentale.

On peut admettre que le phosphore absorbé par l'intestin arrive au foie à doses relativement massives étant donné sa puissance toxique, et qu'il épuise dans cet organe la plus grande partie de son action.

C'est dans l'empoisonnement *lent*, de plusieurs jours de durée, que les lésions du rein sont appréciables, mais elles restent toujours moins accusées que celles du foie. Le rein est souvent teint par la bile; en même temps que l'ictère se déclare, on voit paraître l'albuminurie.

D'ailleurs, l'albumine ne passe jamais en grande quantité. Ce fait est bien en rapport avec les faibles lésions du glomérule constatées dans l'intoxication phosphorée (Fritz, Verliac, Ranvier, Senator, Cornil et Brault); il est plus fréquent de voir les urines devenir peu abondantes jusqu'à leur suppression complète.

La genèse de ces lésions n'est pas encore complètement élucidée, en ce sens qu'on n'a pu établir sous quel état le phosphore aborde les éléments anatomiques. Il est à présumer cependant que le poison est apporté aux organes à l'état de phosphore pur, ainsi que tend à le prouver d'une part la phosphorescence des organes digestifs, et de l'autre l'éclat lumineux des urines vues dans l'obscurité.

Il est un autre point de physiologie pathologique qui ne peut être passé sous silence, et qui, suivant nous, présente un grand intérêt. Dastre et Morat, par des recherches déjà anciennes, avaient montré que la graisse contenue dans les cellules du rein, sous l'influence de l'intoxication phosphorée, n'était pas de la graisse ternaire, mais de la *lécithine*, c'est-à-dire de la graisse azotée. Skolnikow [1] est arrivé au même résultat pour le foie. Il en résulte que la graisse contenue dans les cellules n'est pas, comme on l'a soutenu autrefois, de la graisse soustraite aux réserves habituelles (pannicule adipeux), pour être de là transportée dans les principaux organes; c'est de la graisse provenant du dédoublement des matières albuminoïdes des cellules rénales, et dont l'abondance donne la mesure exacte de la destruction organique.

On sait que l'*empoisonnement par le phosphore et les toxi-infections abou-*

[1] SKOLNIKOW. *Arch. f. Phys.*, 1887, cité par Richardière. *Traité de méd.*, t. II, p. 607.

tissant à l'ictère grave peuvent, dans certains cas, présenter une évolution symptomatique très comparable, au point que le diagnostic peut en être difficile à faire. C'est pourquoi il est nécessaire d'étudier comparativement ces deux types si tranchés d'intoxication et d'infection. L'apparition de l'ictère, la production des hémorragies, la durée des deux maladies, les lésions trouvées après la mort, tout, on peut le dire, concourt, dans certaines de leurs formes, non à les opposer, mais à les réunir. L'ictère se rencontre d'ailleurs dans des septicémies très différentes les unes des autres où l'intervention microbienne n'est aucunement démontrée.

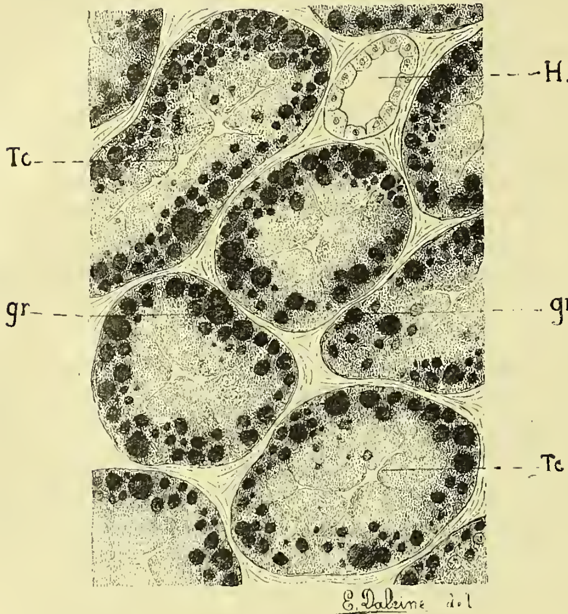


Fig. 40. — Lésions du rein dans l'ictère grave.

Tc, *Tc*, tubes contournés dont les cellules remplissent presque entièrement la cavité laissant au centre un léger espace ménagé en blanc.

Les tubes ne sont nullement dilatés et ne contiennent aucun exsudat, les cellules gonflées et granuleuses vers leur extrémité libre, sont infiltrées à leur partie moyenne et à leur base par de grosses gouttelettes graisseuses *gr. gr.* On ne voit dans leur intérieur aucun noyau.

Sur les préparations faites avec les procédés ordinaires (fixation par l'alcool et la liqueur de Müller) puis colorées par l'hématoxyline. les noyaux des cellules des tubes contournés et des branches ascendantes de l'anse de Henle ne prennent pas la coloration violette. Les noyaux des branches descendantes de Henle *H*, les noyaux des glomérules et des artères sont au contraire mis en évidence.

Cette lésion est donc une véritable *nécrose cellulaire* portant sur les épithéliums sécréteurs.

La netteté des symptômes de l'intoxication phosphorée autorise à penser que plusieurs de ces septicémies agissent par l'intermédiaire de produits solubles sécrétés par les bactéries. Il est possible également que l'ictère grave observé chez l'homme soit le résultat d'un empoisonnement par des aliments avariés, ou de l'introduction dans l'économie par une voie quelconque de poisons semblables au venin des serpents.

Si nous nous arrêtons à l'exposé des théories qui ne semblent pas avoir de rapport direct avec notre sujet, c'est que certains auteurs ont prétendu que dans l'ictère grave ou plus justement dans les ictères graves, tous les accidents ne pouvaient s'expliquer que par une désorganisation profonde des reins. Les observations réunies dans la thèse de Decaudin [1] n'ont plus cependant la valeur qui leur a été attribuée. La plus importante, celle de Vallin, est, de l'avis de l'auteur, une des plus démonstratives; or, en la parcourant, on ne trouve mentionnées que de légères altérations du foie et des reins présentant « les premiers degrés de la néphrite catarrhale ou parenchymateuse ». Pendant les derniers jours, il y eut une légère quantité d'albumine dans l'urine.

(1) E. Decaudin. *Concomitance des maladies du foie et des reins, et en particulier des reins dans l'ictère. Contribution à l'anatomie et à la physiologie pathologique de l'ictère grave* (*Théorie rénale*). Thèse de Paris, 1878.

C'est peu, on en conviendra, pour établir la *théorie rénale* de l'ictère grave. Depuis cette époque, des observations plus complètes ont permis d'ajouter certains détails d'histologie pathologique très importants pour discuter la pathogénie de cette toxi-infection. Il n'est pas rare de trouver à l'autopsie de malades morts d'ictère grave des reins dont les cellules ont conservé leurs dimensions, mais dont le protoplasma est entièrement transformé en une sorte d'émulsion graisseuse, au milieu de laquelle on cherche en vain les noyaux.

Ce n'est pas là une raison suffisante pour accepter la *théorie urémique* de l'ictère grave. Cette théorie, ne l'oublions pas, a été présentée comme la seule rationnelle quoique dans la plupart des observations, les lésions hépatiques soient, comme dans l'intoxication phosphorée, plus marquées que celles du rein.

Les symptômes dits urémiques observés dans l'ictère grave sont des phénomènes d'une grande complexité. Il faut, en effet, tenir compte, dans leur production, au moins de trois facteurs : 1° du poison provenant des agents infectieux ou de la substance toxique introduite dans l'économie ; 2° de l'intoxication résultant de la suppression de la fonction hépatique; 3° de la rétention des produits consécutifs à la suppression d'une partie du rein.

L'empoisonnement se présente à son degré le plus élevé lorsque le sang contient, outre les produits de désassimilation incomplètement comburés, les résidus divers des fermentations intestinales. Au moment de la période d'état, on a signalé dans le sang la présence de la leucine, de la tyrosine, de la xanthine, de l'hypoxanthine, et pendant les premières phases de la maladie de l'urée en excès (Vulpian).

Pour mettre hors de doute la *forme rénale* de l'ictère grave, il faudrait réunir des observations où le rein serait seul détruit, ou du moins, dans lesquelles les altérations de cet organe seraient prédominantes. Or, il est bien démontré que, l'ictère grave est souvent une maladie générale d'ordre septicémique, où la lésion du foie, si fréquente qu'elle puisse être, ne constitue en somme qu'une détermination éventuelle.

Telle était la manière de voir de Monneret, combattue par Decaudin, mais confirmée par les études les plus récentes. Dans les cas mortels, l'ictère peut faire défaut, être peu développé ou prédominant ; dans toutes ces circonstances les symptômes de l'empoisonnement sont manifestes.

Sans admettre l'opinion adverse de Vulpian qui n'accepte le rôle de l'urémie dans l'ictère grave que s'il y a néphrite antérieure, on ne doit conclure dans le sens de Decaudin que pour certains faits possibles de dégénérescence graisseuse du rein indépendants de toute altération du foie. La démonstration de cette théorie est difficile à faire, puisque dans quelques maladies d'observation plus simples comme l'intoxication phosphorée, on ne peut séparer les altérations du foie de celles du rein, presque toujours coïncidentes, sans compter les altérations des autres organes.

Néanmoins, nous connaissons aujourd'hui des septicémies (diphtérie et choléra), où le rein est plus altéré que le foie. C'est presque toujours le contraire qui est observé dans l'ictère grave, des observations très importantes démontrant que le rein conserve parfois son intégrité. Decaudin publie d'ailleurs une observation de Bouchard où l'albuminurie ne fut pas notée; la maladie se termina par la guérison; après une période d'oligurie, la conva-

lescence fut marquée par une polyurie critique. C'est là une preuve du rôle salutaire que peut jouer le rein, lorsqu'il est intact, dans la terminaison de l'ictère. Chauffard a depuis insisté sur l'importance de la crise urinaire au moment de la résolution des ictères fébriles.

Cependant, puisque le rein est fréquemment altéré dans l'ictère grave, il est certain que l'intoxication complexe qui caractérise cette maladie relève pour une part de l'insuffisance rénale. On ne s'appuiera pas pour le dire sur le seul fait de l'élimination insuffisante de l'urée, car l'alimentation est insignifiante; mais, à l'époque où apparaissent les accidents, l'urée peut se trouver en grande quantité dans le sang, on peut y rencontrer aussi la série des produits d'oxydation inférieure que Vulpian a signalés. Lorsque la xanthine, l'hypoxanthine, la leucine, la tyrosine remplacent l'urée, cela ne démontre pas encore la réalité de l'intoxication urémique, car tous ces produits peuvent franchir le rein et s'éliminer en abondance avec les urines. Pour affirmer l'urémie, il faut que l'on ait constaté, en même temps que la suppression des urines, la rétention des matériaux extractifs, et après la mort des altérations profondes du rein.

Pour résumer cette discussion, nous dirons que dans la plupart des observations d'ictère grave, le *foie et le rein* sont simultanément lésés, le foie plus que les reins d'ailleurs. Dans certains cas, tous deux le sont au même degré, enfin, les deux organes peuvent être complètement détruits. Les lésions du rein sont d'ailleurs indépendantes de celles du foie; elles peuvent exceptionnellement être plus développées et peut-être exister seules. Elles ne résultent pas, en effet, d'une irritation produite par l'élimination des déchets organiques. Sans doute elles sont aggravées par le passage des substances toxiques que le sang tient en suspension, mais elles reconnaissent comme origine première l'intoxication portée sur le rein par l'agent infectieux générateur de l'ictère grave. La pathologie expérimentale avec l'empoisonnement par le phosphore, nous prouve qu'il doit en être ainsi.

Avec la *fièvre jaune*, nous nous avançons sur un terrain beaucoup moins solide. L'ouvrage de Bérenger-Féraud [1] contient des documents très contradictoires; Hache estime que les lésions du foie sont inconstantes; les lésions du rein seraient beaucoup moins rares. Lorsque la maladie prend une allure grave, on trouve au niveau des glomérules une congestion vasculaire pouvant aller jusqu'à l'apoplexie.

A une période plus avancée et lorsque la maladie se prolonge, le rein est jaunâtre, trouble d'aspect et dans beaucoup de points présente les altérations d'une dégénérescence graisseuse avancée. Tel est le résultat de quarante et une autopsies faites à la Guyane par Crevaux. Bérenger-Féraud signale, dans les cas mortels, l'*anurie* comme phénomène très fréquent, il l'aurait rencontrée dans 80 pour 100 des cas. Mais ce symptôme n'est pas une preuve absolue d'une lésion profonde des reins et peut être rapporté comme dans beaucoup d'infections à une perturbation du système nerveux. D'après les observations publiées, l'albuminurie ne paraît pas avoir d'importance.

Si ces résultats sont exacts, la fièvre jaune peut servir de trait d'union entre les maladies stéatosantes (ictère grave, intoxication phosphorée), et les infec-

[1] Bérenger-Féraud. *Traité théorique et clinique de la fièvre jaune.* Paris, 1891.

tions où le microscope nous révèle surtout les lésions de tuméfaction trouble et de nécrose de coagulation. La plupart des maladies infectieuses observées chez l'homme se manifestent habituellement par des altérations du foie et des reins qui se rapprochent un peu de celles que nous venons d'indiquer.

C'est ainsi que nous avons interprété les observations de Hanot et Legroux sur la dégénérescence graisseuse aiguë du rein dans la *fièvre typhoïde*. A plus forte raison les altérations du rein *dans le choléra* peuvent être étudiées à la suite des dégénérescences graisseuses proprement dites. Straus[1], qui a fait du rein cholérique une étude approfondie, distingue les lésions du *stade algide* de celles que l'on observe au moment de la *réaction typhoïde* qui sont toujours beaucoup plus marquées.

Pendant la période algide et les jours suivants, on note une énorme congestion de tout l'appareil vasculaire depuis le glomérule jusqu'aux vaisseaux droits, avec issue des globules rouges, plus accusée dans la pyramide, où l'on peut suivre un grand nombre de canaux collecteurs envahis par les hématies. Les cellules épithéliales des tubes contournés et de la branche large de l'anse de Henle présentent une désintégration et une tuméfaction protéique très accentuées. Les noyaux de ces cellules sont encore visibles, mais modifiés dans leurs affinités pour les substances colorantes. Les tubes collecteurs sont le siège d'une exfoliation épithéliale intense et remplis de moules albumineux. Ces lésions ne sont pas uniformément réparties, mais disposées par îlots. Fait remarquable, pendant que les épithéliums dégénèrent ainsi d'une façon rapide, les espaces conjonctifs intertubulaires sont intacts, si l'on en excepte l'infiltration albumineuse; pas de traces appréciables de leucocytes dans ces espaces ni de prolifération des cellules fixes (Kelsch, Straus).

Sur les reins des sujets morts au moment de la *réaction typhoïde*, on retrouve la même désintégration de l'épithélium avec apparition de gouttelettes graisseuses au milieu de la poussière protéique dans laquelle s'est fondu le protoplasma. Un certain nombre de noyaux disparaissent ou du moins cessent d'être décelés par les matières colorantes; d'autres continuent à se colorer mais moins énergiquement. Les tubes contournés sont ectasiés et encombrés de détritus granulo-graisseux; les tubes collecteurs sont desquamés en partie et obstrués par des moules épithéliaux dégénérés et des blocs albumineux.

D'après cette description, ce sont les lésions du *stade de réaction typhoïde* qui se rapprochent le plus des altérations du rein dans l'intoxication phosphorée de moyenne intensité. Déjà Bartels citait les recherches de Reinhardt, Leubuscher, L. Meyer, Kelsch concluant à la rapidité de la dégénérescence graisseuse du rein. Après avoir donné l'indication des lésions du début de la maladie, Buhl ajoute : « Quand le processus est plus accusé, la substance corticale présente par places l'aspect d'une bouillie blanche, crémeuse, elle est pareille au pus. Le microscope ne permet presque pas de reconnaître autre chose que de la graisse. »

Reinhardt et Leubuscher signalent aussi la *congestion de la substance corticale* au moment de la première période et la production exceptionnelle de gros infarctus hémorragiques occupant une grande partie de cette substance.

[1] STRAUSS, ROUX, NOCARD et THUILLIER. Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra observé en 1883, en Égypte. *Arch. Phys.*, 1884.

La plupart des auteurs indiquent l'intégrité des glomérules; Straus constate à leur niveau une desquamation abondante.

Reinhardt pense que les altérations du rein dans le choléra sont le résultat d'une *irritation inflammatoire*, occasionnée par la composition particulière du sang à cette période de la maladie. Pour Kelsch « les altérations épithéliales, causes du gonflement et des troubles fonctionnels du rein, sont purement de nature régressive; elles se rattachent clairement à l'ischémie artérielle. En effet, le ralentissement de la circulation artérielle est tel que le rein se trouve pour ainsi dire placé dans les mêmes conditions que dans les expériences de Munk et de Schultze, et il devient ici beaucoup plus commode que partout ailleurs de rattacher l'effet à la cause, c'est-à-dire la mort de l'épithélium à l'ischémie. »

C'est à la *stase veineuse* que Meyer attribue les altérations; c'est à des modifications de la circulation artérielle rappelant les expériences de la ligature temporaire de l'artère rénale, comme l'ont réalisée Cohnheim et Litten, que Bartels et Straus subordonnent les lésions nécrobiotiques.

« A n'envisager que les conditions mécaniques de la circulation dans lesquelles le rein se trouve placé dans le choléra, et en faisant abstraction de l'influence que peuvent et que doivent exercer sur l'organe les altérations éprouvées par le sang lui-même, les conditions sont, dans une certaine mesure, comparables à celles qui caractérisent l'expérience de Litten.

« Pendant le stade algide de la maladie, la pression artérielle est réduite au minimum; par conséquent, la circulation artérielle, dans le rein, comme dans les autres organes, doit être singulièrement amoindrie, comme le témoigne, du reste, l'anurie caractéristique du stade algide; plus tard, avec la période de réaction, la pression artérielle se relève, la circulation rénale se rétablit, ainsi que l'indique le réveil de la sécrétion urinaire. *Ischémie artérielle temporaire suivie du retour de l'irrigation artérielle*, telles sont donc les conditions dans lesquelles, théoriquement du moins, le rein se trouve placé dans l'attaque cholérique qui arrive à la réaction complète ou incomplète : conditions qui, on le voit, rappellent singulièrement celles dans lesquelles Litten se plaçait expérimentalement. »

Cependant Straus n'assimile pas les lésions du rein cholérique aux altérations de la nécrose de coagulation de Weigert, et, après avoir rappelé que Cohnheim insistait sur ce point que l'ischémie artérielle dans le choléra était loin d'être absolue, il ajoute que cette perturbation développée par le stade algide peut tout au plus jouer le rôle de cause adjuvante dans la production des lésions. « Le rôle essentiel doit être revendiqué pour l'altération du liquide sanguin lui-même, de quelque nature que l'on se la représente. Nous n'en voulons pour preuve que l'analogie manifeste des lésions rénales dans le choléra avec les lésions de cet organe dans les autres maladies infectieuses où l'ischémie artérielle et l'algidité font défaut. »

La découverte du bacille et du poison cholérique, l'absence du bacille dans les organes, le passage du poison dans les urines (Bouchard) plaident en faveur d'une imprégnation du rein par un sang altéré. Ces découvertes permettent d'assimiler les lésions du rein cholérique à celles observées dans les intoxications d'ordre purement chimique dont il a été question plus haut.

Quand le choléra arrive à la période algide et que le pouls disparaît, la sécrétion urinaire s'arrête pour ne pas se rétablir parce que la plupart des malades meurent dans cet état (Bartels). Si la période algide est suivie d'une période de réaction, les artères se remplissent, la chaleur revient à la peau, la sécrétion urinaire réapparaît, mais d'autant plus tard que le stade algide a duré plus longtemps. Lorsque, après une très courte interruption de la sécrétion, l'urine se remet à couler, c'est tout d'abord en très petite quantité, le liquide sécrété contient presque constamment de l'albumine; il en contient toujours quand la sécrétion rénale a été suspendue pendant plusieurs jours (Bartels).

Le cours de l'urine se rétablit généralement le second ou le troisième jour après l'apparition de l'anurie, puis le quatrième, le cinquième, moins fréquemment le premier jour (Buhl). Si le sixième jour les urines n'ont pas fait leur réapparition, la mort est imminente.

La première urine rendue est brun rouge, quelquefois franchement rouge, rarement jaune pâle; elle contient une grande quantité *d'indican* (O. Wyss). On trouve généralement beaucoup de cylindres, longs, quelquefois larges et étroits. Pour Wyss, une faible élimination de cylindres comporte un pronostic sévère, mais en quelques jours la débâcle est terminée. Lorsque l'élimination des cylindres se fait attendre, on les trouve criblés de petites gouttelettes de graisse (Bartels); les cylindres les plus nombreux sont pâles et homogènes.

Lorsque la circulation a été interrompue pendant trop longtemps, elle ne se rétablit pas; il en est de même de la sécrétion de l'urine. Si l'élimination des produits de désassimilation est arrêtée, ces produits s'accumulent dans les tissus et dans les liquides de l'organisme. Hamernik a signalé dans des cas d'*anurie absolue* des sueurs visqueuses sur le front,le nez, les joues, contenant des sels uriques et de la graisse.

Schottin découvrit une quantité énorme de produits cristallins à la face, à la partie supérieure du tronc et aux bras; il prouva que ces produits étaient *de l'urée* (Bartels). Dans le sang d'une jeune fille morte du choléra au neuvième jour, Buhl trouva 8,2 pour 100 d'urée; la mort survint *par urémie comateuse* suivant la règle.

En cas de survie, on comprend que des lésions aussi profondes soient difficilement réparables et que certains auteurs aient décrit une *forme prolongée* de la néphrite du choléra et même son passage à *l'état chronique*.

CHAPITRE XVII

DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE

De toutes les affections rénales, la *dégénérescence amyloïde* est une des mieux caractérisées. Elle serait encore confondue aujourd'hui dans l'histoire générale des gros reins blancs, si la nature particulière de la substance qui infiltre les vaisseaux et les glomérules n'avait pas été reconnue. Une fois l'attention attirée

sur elle, on vit bientôt que, par son étiologie, ses lésions et même par sa marche, elle méritait une place à part.

S'il était vrai, comme le dit Lecorché, que la dégénérescence amyloïde fût toujours une lésion surajoutée à la néphrite parenchymateuse, il n'y aurait aucun intérêt à la décrire séparément, tout au plus devrait-on lui réserver une mention détaillée dans l'exposé des néphrites lentes. Nous sommes, au contraire, de l'avis de Bartels et de Furbringer : la dégénérescence amyloïde est, dans la plupart des cas, indépendante des néphrites; dans un nombre très important d'observations, elle apparaît aussi sur des reins malades antérieurement; mais ce qui permet de l'individualiser c'est qu'elle peut être prédominante sur les reins, les autres organes, le foie et la rate en particulier étant beaucoup moins altérés.

Bien des maladies peuvent lui donner naissance; elle n'a donc rien de spécifique, mais elle correspond à une modification très particulière des vaisseaux et de certains tissus que les *dyscrasies toxiques* conditionnent, que l'expérimentation réalise, sans que la pathogénie en soit encore arrêtée.

C'est à Rokitansky que l'on doit la première description du *rein lardacé*. Meckel pensa que la substance particulière signalée par Rokitansky était de la cholestéarine. Il réussit à la colorer en brun par l'iode et remarqua qu'elle passait au violet par l'addition d'acide sulfurique. Virchow crut, à cause de cette affinité de l'iode pour cette matière, qu'elle avait une composition chimique analogue à celle de la cellulose végétale, et l'appela *substance amyloïde*. Cette expression est désormais passée dans l'usage, bien qu'elle consacre une erreur. On sait, en effet, que la matière dite amyloïde est albuminoïde, c'est un corps *quaternaire azoté* (Kekule, Schmidt), mais très modifié dans ses caractères physico-chimiques et ses réactions particulières en présence de certains acides. Kühne et Rudneff montrèrent, en effet, que la substance albuminoïde n'est pas attaquée par le suc gastrique.

Malgré la dénomination impropre adoptée par Virchow, celle de *leucomatose* proposée par Lancereaux n'a pas prévalu.

Anatomie pathologique. — On a souvent occasion d'étudier la dégénérescence amyloïde dans les premières périodes de son développement; cela tient, comme le fait très justement remarquer Bartels, à ce que la lésion rénale est rarement la cause directe de la mort, les malades étant emportés par l'une des maladies génératrices ou par quelque complication viscérale.

On trouvera, par exemple, chez un tuberculeux, dont le poumon est creusé de cavernes, ou chez un enfant atteint de scrofule ganglionnaire, et mort à la suite d'une affection intercurrente, le rein déjà atteint dans ses glomérules et ses vaisseaux. A cette période, l'organe dans son ensemble paraît sain; il est gros, lisse, un peu pâle, quelquefois même encore rosé, se décortique facilement. Lorsque l'altération est un peu plus accusée, l'organe paraît modifié dans son ensemble; on lui donnerait volontiers le nom de rein anémique, mais il est impossible de dire en quoi il est altéré. Les pyramides sont rouges comme à l'état normal.

L'examen microscopique est donc indispensable pour lever les doutes et pour démontrer qu'il existe une lésion. Les réactions par le violet de Paris, par le violet d'Hoffmann, par le violet 5.R (coloration rouge violet de la substance amyloïde et bleu pâle du tissu normal) permettent de suivre au moindre détail la distribution de cette dégénérescence.

Dans les reins les moins altérés, c'est par *unités* que l'on compte les glomérules envahis; il faut souvent déplacer le champ du microscope pour en découvrir. En faisant cette recherche, on rencontrera, de place en place, une artériole glomérulaire atteinte dans un de ses points.

L'infiltration dans un glomérule malade est des plus irrégulières; deux ou trois anses, dans leur partie saillante, présenteront la coloration rouge caractéristique. Si la maladie est plus avancée, le nombre des glomérules touchés sera plus considérable, mais le fait saillant sera toujours cette dissémination irrégulière de l'infiltration amyloïde. Les glomérules et les artères semblent frappés comme au hasard; celles-ci, soit dans leur partie attenante au glomérule, soit dans différents points de leur trajet, à partir de la voûte artérielle.

Généralement, la lésion attaque les glomérules avant les capillaires intertubulaires, et même avant les vaisseaux droits de la pyramide. D'après Bartels, une fois les pyramides envahies, la dégénérescence peut marcher plus vite à leur niveau que dans la substance corticale. Il n'est pas d'histologiste qui n'ait rencontré cette disposition; on peut même l'observer isolément, ainsi que l'ont établi en France les recherches de Straus.

Quoi qu'il en soit, et jusqu'à ce moment, l'amyloïde prend possession des vaisseaux du rein sans que la fonction paraisse en souffrir. Les tubes contiennent la plupart du temps des cellules normales, les vaisseaux sont perméables dans toute leur étendue. Mais, à un degré plus avancé, l'aspect change. On voit les taches rouges décelées par les réactifs s'étendre en largeur, former des bagues de plus en plus épaisses, ou de petits manchons cylindriques autour des anses vasculaires. Bientôt les anses se touchent par leurs bords et ne forment plus qu'un gros bloc amyloïde occupant le glomérule en entier. Les éléments normaux qui subsistent dans ces masses dégénérées sont faciles à reconnaître à leur coloration bleu pâle; dans les glomérules les plus altérés, on compte à peine quelques cellules en place. Ribbert a signalé au début de la dégénérescence amyloïde une glomérulite desquamative, jamais nous n'avons observé de lésions semblables à aucun moment de l'évolution lardacée.

A ce moment les reins sont gros, lisses, blanc jaunâtre, gorgés de sucs. Leur volume est parfois énorme. La capsule se détache avec la plus grande facilité. Sur les coupes, la substance corticale paraît turgide, épaissie, les colonnes de Bertin sont plus larges, le ton général est blanchâtre, blanc lardacé avec un reflet jaune qui ne se retrouve dans aucune autre affection du rein. Les pyramides sont roses, d'un rose pâle hortensia, comme lavé. C'est là le type le mieux caractérisé de la dégénérescence amyloïde, si souvent confondu avec les reins de néphrites subaiguës et avec l'ancienne néphrite parenchymateuse.

Nous avons donc pensé que les cellules de la couche périvasculaire disparaissaient, ainsi que les endothéliums du glomérule, par une sorte *d'exfoliation* ou de résorption insensible. De toute façon, le résultat est le même. Rien n'est plus frappant que l'apparence des cellules qui subsistent; elles conservent jusqu'au moment de leur disparition leur morphologie habituelle, et l'on ne se rend pas compte, au premier abord, de la cause qui préside à leur atrophie. Cependant, si l'appareil glomérulaire ne porte dans aucune de ses parties la trace d'une irritation violente, il est indéniable qu'avec des lésions aussi marquées la circulation y est très ralentie. On sait en effet, depuis Virchow, que les

reins amyloïdes sont très difficiles à injecter, et les recherches postérieures de Heller ont confirmé cette assertion. Dès lors, l'explication paraît très naturelle; l'anémie progressive du glomérule serait la condition majeure de cette amincissement progressif des cellules périvasculaires.

Nous avons ainsi franchi les différentes étapes par lesquelles passe le rein avant d'être complètement transformé. Bartels pense que les lésions s'arrêtent là et que, dans la dégénérescence cireuse, l'organe est toujours de gros ou de moyen volume. Pour lui, jamais il ne serait diminué, encore moins atrophié; l'atrophie, quand elle existe, précéderait toujours la dégénérescence amyloïde. Cette opinion paraît exacte dans la plupart des cas. Bien peu nombreuses, en effet, sont les observations où l'on peut dire que l'atrophie rénale est liée à la dégénérescence amyloïde.

Nous avons cité ailleurs [1] un fait qui paraît cependant très démonstratif, le voici résumé. A l'autopsie d'un malade mort de tuberculose pulmonaire après avoir présenté, pendant les derniers temps de sa vie, une albuminurie notable et une anasarque assez étendue, on trouva des reins diminués de volume, légèrement mamelonnés, assez fermes à la coupe, mais sans granulations. La substance corticale et la pyramide étaient atrophiées. A l'examen microscopique, tous les glomérules, sans exception, étaient envahis par la substance amyloïde, mais à un tel degré que, sur aucun d'entre eux, on n'apercevait le moindre capillaire béant. L'artère afférente à son entrée dans le glomérule, l'artère efférente à sa sortie, et toutes deux dans une partie de leur trajet, étaient complètement infiltrées. Le tissu intermédiaire aux glomérules était *tassé* et donnait l'impression d'une sorte d'induration fibreuse généralisée, toute trace de tubes ayant disparu. Les tubes existaient, cependant, simplement affaissés, contenant à leur intérieur des cellules atrophiées, leur paroi hyaline était épaissie, et le tissu conjonctif qui la doublait était à peine deux ou trois fois plus développé qu'à l'état normal.

Pour comprendre l'évolution de cette lésion en apparence singulière on peut admettre que l'affaissement progressif des tubes résulte d'un véritable collapsus par rétrécissement graduel des systèmes glomérulaires. Par l'intensité même des lésions constatées dans le labyrinthe, l'altération des tubes contournés dans cet exemple, est en effet, on peut le dire, l'équivalent des désordres que l'on produirait par la ligature progressive et régulière ou l'oblitération lente des artères afférente et efférente du glomérule lui-même. Cependant, il est possible que le mécanisme qui préside à l'atrophie des tubes soit tout différent et que les cellules disparaissent par suite de lésions nées sur place.

L'atrophie constatée sur certains reins amyloïdes peut dépendre aussi d'une néphrite syphilitique antérieure ou contemporaine ou de toute autre sclérose rénale d'origine indéterminée.

Dans certaines formes rares de dégénérescence amyloïde, les glomérules sont indemnes : seules quelques artérioles de la substance corticale ou de la voûte sont atteintes; on trouve de même dans le foie des artères interlobulaires dont la tunique musculaire est dégénérée en partie, les capillaires des lobules étant intacts. Il existe des observations plus curieuses où les lésions

(1) CORNIL et BRAULT. *Études sur la path. du rein*, 1884, p. 259.

sont confinées dans la pyramide, les glomérules conservant leur intégrité (Straus). Il en résulte que l'albuminurie fait défaut; or, ainsi que nous le verrons, ce symptôme ne manque pour ainsi dire jamais.

Les observations concernant cette variété ont été réunies par Straus au nombre de sept, une de Pleisch et Klob, une de Grainger Stewart, quatre de Litten et une personnelle. L'infiltration s'était portée presque exclusivement sur les artères droites. La *prédominance des lésions dans les pyramides* n'est pas d'ailleurs exceptionnelle, nous en avons observé plusieurs faits très démonstratifs, mais il existait presque toujours des lésions au niveau des glomérules.

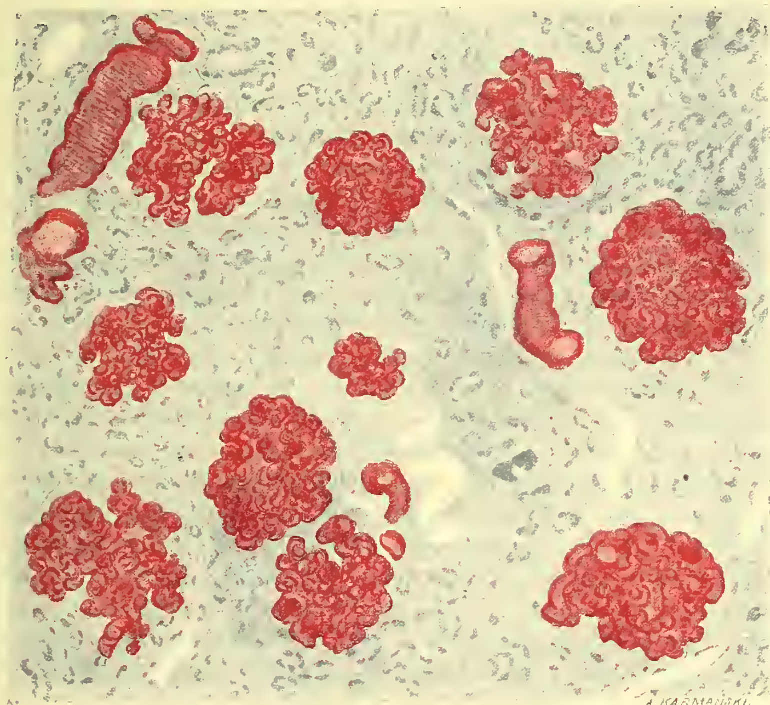


Fig. 41. — Dégénérescence amyloïde très avancée (grossissement de 70 diamètres).

Rein durci par l'alcool. Les coupes ont été colorées par le violet de Paris en solution aqueuse étendue, on obtient le même résultat avec les violets rouges, en particulier avec le violet 5. R.

Les glomérules sont colorés en rouge d'une façon uniforme parce que leur transformation est totale. On voit de place en place des artérioles interglomérulaires complètement infiltrées.

Les tubes sont petits et noyés dans un tissu conjonctif assez épais ayant une teinte bleu pâle. Quelques tubes dilatés, vides de leur contenu, ressemblent à des lacunes blanches.

Enfin, on ne peut être surpris de voir la dégénérescence amyloïde à l'état de lésion disséminée coexister avec des altérations plus ou moins profondes des reins, néphrites diffuses, atrophies rénales de divers ordres, rein gras granuleux. Nous l'avons même vue plusieurs fois associée à l'atrophie rénale compliquée de transformation microkystique.

La dégénérescence amyloïde coïncide fréquemment avec les lésions du gros rein blanc, néphrite diffuse subaiguë ou chronique (Cornil et Brault, Bartels, Lecorché); Weigert, Lecorché et Talamon pensent que cette coïncidence est la règle et que l'infiltration amyloïde est toujours une lésion accessoire primée par la néphrite antérieure. Sur un fond de néphrite ancienne on voit se détacher

quelques glomérules, des segments d'artères dans le labyrinthe, quelques vaisseaux dans la pyramide. Les néphrites au cours desquelles se développent ces altérations surviennent généralement chez des malades affaiblis, tuberculeux ou cachectiques. Les épithéliums des tubes contournés sont souvent énormes, remplis de gouttelettes albumineuses et graisseuses, renfermant peu d'exsudats. Le tissu conjonctif est peu épaissi et les cellules interstitielles contiennent aussi de la graisse.

Autrefois nous avions une tendance à séparer ces deux processus; mais peut-être sont-ils véritablement associés et reconnaissent-ils la même origine, l'influence tuberculeuse par exemple. On trouve aussi, dans ces reins, des granulations tuberculeuses disséminées. Dans une observation répondant à cette variété nous avons constaté à la surface de l'organe un véritable bloc comparable à un infarctus par la forme et la couleur. Dans son centre les vaisseaux, les parois des tubes, les cellules, tout paraissait amyloïde et prenait la coloration rouge par le violet de Paris. Contrairement à l'affirmation de Bartels, nous n'avons jamais, en dehors de ce fait, observé d'infiltration amyloïde au niveau des parois des tubes et dans les cellules.

La dégénérescence amyloïde ne se développe pour ainsi dire jamais exclusivement sur le rein. Elle coexiste presque toujours avec une transformation similaire du *foie* et de la *rate*. Beaucoup d'autres organes peuvent être pris en même temps comme les *capsules surrénales* et l'*intestin* dans une grande partie de leur étendue. Les *ganglions lymphatiques*, le *pancréas*, le *cœur* même peuvent être envahis. Nous en avons observé un exemple avec Ribail, et l'on sait que cette dégénérescence a été signalée par Ziegler, Letulle et Nicolle.

Si ces altérations n'ont pas été relevées plus souvent, c'est qu'elles n'ont pas été recherchées. D'autre part, il est certain que les observations sont relativement fréquentes où la transformation amyloïde est prédominante dans un organe : on voit par exemple une rate volumineuse totalement infiltrée avec des reins presque normaux, le contraire s'observe également. C'est pour cette raison que, lorsque la dégénérescence se localise dans le rein, elle peut être confondue avec une néphrite chronique. Ce serait sortir de notre sujet que d'énumérer toutes les altérations des organes qui peuvent précéder l'apparition de la dégénérescence cireuse, la plupart d'entre elles devant être énumérées à propos de l'étiologie.

Étiologie et pathogénie. — Dans quelles conditions apparaît la dégénérescence amyloïde? L'influence très réelle de beaucoup de maladies cachectisantes est aujourd'hui de notion vulgaire. Bartels fait remarquer qu'il ne faut pas confondre les *maladies cachectisantes* avec les *maladies marastiques*, comme le cancer de l'estomac et le diabète. Celles-ci ne donnent jamais lieu à la dégénérescence amyloïde, tandis que la *tuberculose*, la *syphilis* ont été regardées depuis longtemps déjà comme aptes à en assurer le développement. Tous les traités de pathologie relèvent cette double origine, et des observations nouvelles confirment chaque jour l'exactitude de cette vue. On sait aussi combien est fréquente l'apparition de cette maladie à la suite des suppurations prolongées; ce ne sont pas là d'ailleurs les seules causes de l'infiltration amyloïde des reins.

Les *affections osseuses* entrent pour une grande part dans l'étiologie de la dégénérescence amyloïde.

La remarque ayant été faite que les affections osseuses suppurées semblaient avoir une action plus directe encore, on supposa que les maladies chroniques ne jouaient qu'un rôle prédisposant dans la genèse de l'amyloïde du rein et que la condition nécessaire était une suppuration de longue durée (Lecorché). Les observations ne manquent pas où cette condition jugée nécessaire n'a pas été retrouvée soit dans l'interrogatoire et l'examen des malades, soit à l'autopsie après examen minutieux des organes.

Dans la syphilis en particulier on peut fort bien ne rencontrer ni suppurations actuelles ni foyers cicatrisés d'anciens abcès. Pour conserver à la théorie son importance on suppose alors qu'une lésion osseuse est survenue quelques mois auparavant, et que la suppuration n'a pas été remarquée du malade.

Nous avons rencontré, d'autre part, la dégénérescence amyloïde comme manifestation d'une *gastrite ulcéreuse* avec vastes ulcérations, d'une *hérédo-syphilis* chez une jeune fille qui avait une carie des os du nez, enfin d'un *rhumatisme chronique déformant* très ancien.

A la liste des maladies connues pouvant s'accompagner de dégénérescence amyloïde, on peut ajouter la lèpre (Cornil) et le paludisme (Cornil et Brault). Il est démontré que cette dernière influence est exceptionnelle ; aussi, comme il existe peu d'observations démonstratives, il y a lieu de faire de grandes réserves sur le rôle de la malaria, une maladie intercurrente amylogène ayant pu échapper.

Ainsi que nous l'avons dit, le rein n'est presque jamais frappé isolément. Cette raison suffit pour que l'on ne considère pas la dégénérescence amyloïde comme le résultat d'une *élimination d'une substance viciée* qui en s'éliminant par le rein se déposerait le long des artères et sur le trajet des capillaires du glomérule. Il suffit d'examiner une rate et un foie envahis par la même dégénérescence pour avoir la certitude qu'il s'agit d'une *modification des capillaires en général* sans localisation de l'altération sur un organe à l'exclusion des autres.

Bartels croyait que la dégénérescence ne portait que sur certains départements du système vasculaire et en tirait cette conséquence que la substance amyloïde ne préexiste pas dans le sang. Il y a cependant dans cette distribution assez régulière sur les vaisseaux et leurs plus fines ramifications la démonstration à peu près certaine que le sang modifié agit d'une façon spécifique sur les conduits avec lesquels il est perpétuellement en contact.

La structure générale des organes étant conservée, il ne s'agit pas d'un dépôt de substance étrangère le long des vaisseaux, car elle se distinguerait facilement des éléments qui l'environnent. La substance amyloïde apparaît au contraire sous forme de bandes ou de taches occupant la tunique moyenne (fibres lisses), et l'endartère ; il y a sans doute simple transformation d'un tissu en un autre de propriétés physico-chimiques différentes. Les recherches sont jusqu'à ce jour restées muettes sur la constitution probable de la matière qui produit par son contact ou sa combinaison avec les tissus qu'elle baigne la transformation amyloïde.

Bartels supposait qu'au niveau des abcès, ulcères variqueux, cavernes tuberculeuses, bronches dilatées, empyèmes, abcès par congestion, ulcérations des muqueuses, il se formait une *substance spéciale résultant de l'action oxydante de l'air sur le pus*. Cette substance serait un *poison chimique*, elle se formerait

sous l'action de ferments et résulterait peut-être de la suppuration avec nécrose moléculaire des tissus.

Les expériences de Charrin et Bouchard (1888) donnent un sérieux appui à la théorie chimique de Bartels. Ils ont obtenu, en effet, la dégénérescence amyloïde non seulement par l'inoculation du bacille pyocyanique, mais avec la *toxine* isolée, fait vérifié depuis par Claude.

Charrin a démontré de même la transformation amyloïde du rein avec le bacille tuberculeux et la tuberculine. Or, on sait que la dégénérescence amyloïde s'observe spontanément chez les animaux ainsi que nous l'avons établi pour le foie du faisan avec Roger. Il est donc certain que l'amylose pour se produire ne nécessite pas la présence du bacille, mais d'un autre côté il est possible que la toxine donnant lieu, d'autre part, à des altérations vitreuses et caséeuses d'un ordre très différent, n'agisse sur les vaisseaux qu'après avoir modifié le chimisme du sang.

Déjà Birch-Hirschfeld (1882), en inoculant à un lapin du pus de carie osseuse prélevé chez un enfant qui était mort d'amylose rénale, avait obtenu la dégénérescence amyloïde de la rate en six semaines. Gianturco (1892) avait échoué avec des cultures filtrées de staphylococcus pyogenes aureus ; Condorelli Maugeri n'ayant obtenu aucun résultat avec le produit filtré du même microbe, réussit en inoculant le résidu du filtre. Czerny (1895) eut des résultats positifs avec l'essence de térébenthine, mais les abcès qu'il provoqua s'ouvrirent à l'extérieur, d'où la possibilité d'une infection secondaire. Krawkow ([1]), Maximoff, Sczegolew (1896), l'un avec le staphylococcus pyogenes aureus, les autres avec l'albus constatèrent l'amylose dans le rein.

Les expériences précédentes établissent que des maladies infectieuses diverses représentées par leurs bactéries ou leurs toxines provoquent assez facilement l'apparition de la dégénérescence amyloïde dans les organes. Mais la transformation des vaisseaux est-elle le fait d'une imprégnation directe de la paroi par la toxine ou le résultat d'une viciation nutritive générale, conséquence de l'empoisonnement?

Cette seconde hypothèse paraît la plus vraisemblable, surtout si nous nous reportons aux faits observés en pathologie humaine. Tant de maladies différentes déterminent l'amylose et à une époque si reculée de leur première aggression sur l'organisme, que nous ne pouvons la considérer aujourd'hui comme une manifestation *primaire* et *spécifique* de l'infection ou de la toxi-infection. Elle semble, au contraire, dériver de modifications profondes et tardives dans le chimisme des humeurs, imprimant aux vaisseaux, mais, en particulier, aux vaisseaux du rein, des altérations qui se traduisent par des troubles faciles à reconnaître.

Les expériences publiées jusqu'à ce jour, quoique peu nombreuses, ne sont peut-être pas constamment favorables à cette opinion par suite de la rapidité avec laquelle la dégénérescence amyloïde paraît avoir été réalisée dans certaines circonstances. Rappelons que Cohnheim aurait trouvé des reins amyloïdes chez des soldats morts deux mois et demi après leur blessure. Il serait possible que l'on pût recueillir chez l'homme des arguments semblables en faveur de l'action immédiate des toxi-infections sur les vaisseaux. Nous avons observé par exemple l'extension rapide et complète de la dégénérescence

([1]) Krawkow. De la dégénérescence amyloïde et des altérations cirrhotiques provoquées expérimentalement chez les animaux. *Arch. de méd. expér.*, 1896.

amyloïde du foie coïncidant avec de nombreuses ulcérations tuberculeuses de l'intestin, ou même avec de *larges ulcérations de l'estomac* non tuberculeuses d'ailleurs. Si l'observation venait à démontrer que le foie est toujours plus atteint par la dégénérescence amyloïde que la rate ou le rein lorsque les processus amylogènes sont placés aux origines du *système-porte*, il deviendrait bien probable que la transformation de ses capillaires est due à une action directe des poisons issus des foyers infectieux primitifs.

Les derniers travaux parus sur le sujet nous éloignent beaucoup de cette conception en présentant la genèse de la dégénérescence amyloïde sous une forme toute nouvelle.

D'après A. Petrone (1) la dégénérescence amyloïde se développerait de préférence dans les parois des vaisseaux et dans certains organes comme la rate, le foie et les reins qui, par leurs fonctions mêmes, sont destinés à recevoir une grande quantité de détritus provenant de l'*hématolyse*. Cette idée est défendue par Obrzut (2) reconnaissant que dans la pathogénie de la dégénérescence amyloïde il existe encore bien des détails qui nous échappent, mais que, malgré la difficulté des preuves à fournir actuellement, il n'est pas douteux que la substance amyloïde provienne des globules rouges du sang.

De toute façon, l'intermédiaire obligé entre la toxi-infection et l'altération vasculaire paraît être une profonde modification du sang et des organes hématopoiétiques (foie, rate, ganglions, moelle des os), peut-être de la lymphe. C'est à définir ce trouble humoral que doivent s'adresser toutes les recherches.

Symptômes. — En laissant de côté les observations du genre de celle de Cohnheim, on est autorisé à croire qu'en général la dégénérescence amyloïde marche lentement et sans bruit. Dans ses premières périodes, elle évolue comme les néphrites chroniques d'emblée. Mais, en la recherchant, on peut d'assez bonne heure la dépister, ou soupçonner le début de son développement. En pareilles circonstances, le symptôme qui frappe tout d'abord l'attention est la présence de l'*albumine* dans l'urine. Les premiers mois, cette quantité est faible, mais bientôt il semble que les symptômes évoluent comme la lésion et reflètent cette irrégularité de distribution que nous avons signalée. Il n'est pas rare en effet, d'après Bartels, d'observer dans les premières phases de la dégénérescence une poussée du côté des reins avec albuminurie assez abondante, puis la quantité d'albumine baisse et reste à un taux moyen pendant de longs mois, pour remonter à partir d'un certain moment quand la maladie s'aggrave. La quantité d'albumine peut être alors de plusieurs grammes par litre, 10 à 12 grammes par jour, atteindre même 19 grammes jusqu'à 31 grammes comme maximum (Bartels). Ce chiffre est quelquefois dépassé de beaucoup.

Habituellement les *urines* sont abondantes, transparentes, d'une limpidité parfaite, avec un léger reflet jaune verdâtre, bien que les malades ne soient pas soumis au régime lacté. Ces urines claires et fluides appartiennent au début et à la période d'état de la maladie. Dans les cas les plus nets, la *polyurie* existe toujours (Grainger-Stewart), mais il ne faut pas compter sur son exis-

(1) A. Petrone. Recherches sur la dégénérescence amyloïde expérimentale. *Arch. de méd. exp.*, 1898.

(2) Obrzut. Nouvelles recherches histologiques sur la dégénérescence amyloïde. *Arch. de méd. exp.*, 1900.

tence chez tous les individus atteints de dégénérescence amyloïde. Diverses complications peuvent l'empêcher de se produire; Grainger-Stewart remarque, en effet, que la diarrhée incoercible qui accompagne l'extension de l'amyloïde à l'intestin, ou le développement d'une tuberculose intestinale, détourne l'eau de ses voies naturelles, et diminue dans une forte proportion la quantité des urines, il en est de même d'une poussée congestive sur le rein.

On voit également les urines devenir troubles, foncées, presque enfumées à une période avancée de la maladie, quand le pouls s'amollit, car l'hypertrophie du cœur est exceptionnelle dans cette affection. Murchison affirmait déjà dans son *Traité des maladies du foie* que dans la néphrite amyloïde, observée en dehors de toute complication, la quantité d'urine éliminée en vingt-quatre heures est de 1 litre et demi à 2 litres et demi pendant la plus grande partie de son évolution. Dickinson, Rosenstein, W. Robert, Ralfe, Purdy, Bartels défendent la même opinion. Wagner cite un petit nombre d'observations favorables à cette idée; Charcot attache à la polyurie dans la dégénérescence amyloïde une médiocre valeur.

Grainger-Stewart va plus loin que les auteurs précédents, puisqu'il dit avoir fait le diagnostic de la maladie d'après cette *exagération de la diurèse* bien avant l'apparition de l'albumine. Lorsque, dit-il, le foie et la rate présentent chez un malade une augmentation notable de volume et que l'on ne trouve ni dans les commémoratifs ni dans les symptômes actuels la polyurie, on doit laisser le diagnostic en suspens; mais si l'on constate l'inverse, le diagnostic est fait.

Grainger-Stewart insiste beaucoup sur l'importance de cette polyurie précoce. Il cite, entre autres, l'histoire d'un malade qui au moment de son entrée urinait 5200 centimètres cubes, dix jours plus tard 6400, et cinq semaines après 8600 dans les vingt-quatre heures. Tout d'abord, cette urine ne donna pas la réaction de l'albumine; au bout de quelques jours l'acide picrique en décela quelques traces, et dix jours plus tard l'acide nitrique, réactif moins sensible, commença à la précipiter; un mois après, il y avait 1 gr. 7 d'albumine par litre, au bout de deux mois, 5 gr. 2, et à partir d'un certain moment 6 grammes.

L'albumine subit dans la dégénérescence amyloïde quelques oscillations, mais elle ne présente pas, comme dans certaines néphrites subaiguës, des variations considérables d'un jour à l'autre, et surtout ne disparaît pas pendant des périodes plus ou moins longues. Une fois apparue, elle persiste jusqu'au moment où les urines deviennent rares, ce qui ne s'observe d'ailleurs qu'à une époque très avancée de l'affection. Dans bien des observations le chiffre d'albumine reste très élevé pendant plusieurs mois consécutifs.

Les auteurs ne sont pas d'accord sur la *qualité de l'albumine* qui transsude à travers le rein. Les uns prétendent qu'elle est représentée en proportions à peu près normales par la sérine et la globuline, c'est-à-dire à peu près dans le rapport où ces deux substances s'observent dans le sérum. D'autres, Edlefsen, Bartels, Senator, soutiennent que la plus grande partie de l'albumine urinaire est de la globuline. Senator, cependant, d'après ce qui a été dit (chap. I), fait d'assez grandes réserves à l'opinion qu'on lui prête. De son côté, Grainger-Stewart fit une analyse par le procédé de dilution de W. Robert et trouva pour une quantité donnée d'urine 0 gr. 715 de sérine et 0 gr. 286 de globuline. C'est un résultat inverse de celui qui a été obtenu par les auteurs précédents.

Meillière et Lœper ont repris, il y a peu de temps, cette étude et constaté que le rapport sérine-globuline n'était nullement modifié. Depuis plusieurs années, nous avons fait maintes fois analyser les urines des malades atteints de dégénérescence amyloïde. Dans aucun cas nous n'avons constaté l'excès de globuline. Deux faits pris comme exemple suffiront à fixer les idées sur ce point : chez un malade qui avait 18 grammes d'albumine totale, on comptait 11 grammes de sérine et 7 grammes de globuline; chez un autre ayant 27 gr. 50 d'albumine totale, la sérine entrait pour 23 gr. 46 et la globuline pour 3 gr. 84.

Les *cylindres* qui manquent dans les phases initiales de la maladie deviennent abondants par la suite. Ce sont des cylindres larges, cireux ou colloïdes, denses, se colorant violemment par le carmin, les couleurs d'aniline et la teinture d'iode, mais on n'obtient jamais sur eux la véritable réaction amyloïde, ainsi que l'ont affirmé certains observateurs. Ces cylindres affectent parfois la forme recourbée et la disposition en vrille. Quand la dégénérescence amyloïde se développe sur un rein antérieurement malade, ou lorsque la dégénérescence a duré fort longtemps et que le rein est atrophié, l'albumine peut diminuer et les cylindres faire défaut ou être peu abondants. Mais, si chez un malade anémié, cachectique, pâle, bouffi, on examine les urines de temps à autre sans y rencontrer, au bout d'un certain temps d'albumine, on ne sera pas en droit de porter le diagnostic de dégénérescence amyloïde.

La période d'état de la maladie, caractérisée par l'aspect de l'urine et la quantité quotidienne d'albumine, peut se prolonger longtemps. Si la maladie fait des progrès, on peut voir survenir une série de troubles qui dépendent les uns de l'état du rein, les autres des affections concomitantes.

Le symptôme le plus important de tous est sans contredit la *diarrhée*. Elle est d'une fréquence très grande en rapport avec l'évolution d'une tuberculose intestinale associée ou non à une dégénérescence amyloïde de l'intestin, car l'amylose intestinale suffit à l'expliquer. Les lésions syphilitiques sont assez rares et ne peuvent être incriminées. Enfin, il faut songer à la possibilité de troubles digestifs, en rapport avec l'apparition de l'urémie.

Bartels n'admet guère cette éventualité dans la dégénérescence amyloïde, il cite cependant des faits probants; nous les croyons moins rares qu'il ne le dit pour en avoir vu plusieurs, mais il s'en faut qu'ils représentent la majorité des faits. Si à la diarrhée incoercible et en dehors de toute idée de tuberculose, viennent se joindre des vomissements, il y a bien des probabilités pour que cet ensemble soit le prélude d'une urémie gastro-intestinale. Les malades vont ainsi s'affaiblissant, et s'acheminent vers la cachexie quelquefois sans avoir présenté d'œdème ou d'anasarque.

C'est en effet un symptôme inconstant, peut-être à cause de la fréquence et de l'abondance de spoliation diarrhéique, mais quand celle-ci manque, il peut atteindre le même degré que dans les néphrites lentes d'un tout autre ordre, et nous avons pu observer des malades complètement infiltrés jusqu'au moment de leur mort. Le coma, précédé par des périodes de somnolence, peut terminer la scène morbide ; les convulsions sont exceptionnelles.

D'ailleurs il ne faut pas oublier que la maladie ne parcourt pas en général toutes ses phases. Les complications viscérales sont fréquemment observées, d'abord celles du côté du poumon (pneumonie, pleurésie). Les *pleurésies* sont

souvent purulentes, de même que les péricardites se développant au cours de la maladie. L'évolution de la dégénérescence amyloïde est interrompue par une poussée de tuberculose pulmonaire, par l'épuisement qui résulte d'une entérite tuberculeuse, d'une suppuration osseuse prolongée. Toutes ces complications appartiennent à l'histoire de la tuberculose et doivent être simplement indiquées ici. Il en est de même des érysipèles et des abcès développés au niveau des plaies suppurantes. Dans une observation, où le malade avait été emporté par un phlegmon, nous avons constaté des embolies microbiennes dans un certain nombre de glomérules dont les anses vasculaires étaient restées perméables en partie.

On peut remarquer combien, dans la plupart des cas, les malades sont calmes dans leur lit sans présenter la moindre dyspnée. Le cœur est en effet, sauf exception, de faible volume, il n'existe ni bruit de galop, ni palpitations, ni angoisse comparable à celle des malades atteints de néphrite vraie, il n'y a pas de retentissement diastolique du deuxième bruit aortique et pas d'hypertension artérielle.

L'alimentation n'a sur la marche des accidents que peu d'influence, l'hydropisie monte, gagne les plèvres, et les malades meurent dans le marasme, dans un état d'affaissement qui diffère du coma urémique.

Bartels indique également la rareté de l'*hypertrophie cardiaque;* il ne l'aurait rencontrée que dans les reins nettement atrophiés. Aussi, devra-t-on rechercher dans les observations à venir si l'atrophie est antérieure ou consécutive à l'infiltration amyloïde, mais il ne se prononce pas sur ce point. Bartels est moins hésitant au sujet de la néphrite parenchymateuse chronique, car, s'il admet que cette affection peut se terminer par le petit rein gras granuleux, il montre que l'atrophie n'est jamais très prononcée; le rein étant diminué de volume sans que son atrophie soit jamais équivalente à celle des atrophies chroniques progressives.

Nous pensons qu'il en est de même pour la dégénérescence amyloïde; l'organe est ordinairement de dimensions moyennes, et si par exception il est au-dessous de la normale, cela dépend, d'après ce que nous avons observé, d'une atrophie rénale consécutive à une syphilis antérieure, à un rhumatisme déformant, à quelque autre maladie associée, ou à des lésions plus complexes du rein, telles que l'affaissement extrême avec transformation microkystique dont nous avons parlé.

Grainger-Stewart et Furbringer sont beaucoup plus affirmatifs. Chez les malades qui survivent longtemps, trois années et même davantage, les reins subissent une atrophie plus ou moins considérable, tantôt légère, tantôt très prononcée. Si l'affection est ancienne, les reins ressemblent à ceux de la cirrhose ultime; mais ils en diffèrent par leur structure moins fibreuse. Les tubes s'effondrent et s'atrophient par suite de l'absorption molécule à molécule de leur contenu. Cette description se rapproche beaucoup de celle que nous avons recueillie dans ces derniers temps concernant une femme de 51 ans morte avec des troubles urémiques un peu vagues, et chez laquelle nous avions soupçonné une dégénérescence amyloïde parce qu'elle était dans un état de cachexie avancée. Nous n'avions trouvé à cette affection comme origine probable qu'un rhumatisme déformant extrêmement prononcé. A l'autopsie, d'ailleurs, pas de tuberculose, des reins granuleux, gris, sur fond rougeâtre, dont le droit pesait 70 grammes, le gauche, 110, ressemblant à ceux des atro-

phies rénales ordinaires mais entièrement amyloïdes. Le cœur pesait 440 grammes. Le foie et la rate n'avaient qu'un très petit nombre de vaisseaux atteints.

L'hypertrophie cardiaque est en somme peu fréquente (1); le plus souvent elle dépend d'une simple association morbide; mais on peut aussi la rencontrer dans le rein amyloïde atrophié (Furbringer). Quant à l'hémorragie cérébrale, elle n'a jamais été observée comme terminaison de la maladie.

Enfin, suivant Bartels et Lancereaux, la maladie peut se terminer par la *guérison*, ou sinon la guérison, la rémission notable des symptômes sous l'influence d'un traitement ioduré, ainsi que cela s'observe chez les syphilitiques. On pourrait arriver plus directement au même résultat en supprimant la cause productrice de la lésion rénale, soit par l'amputation d'un membre qui suppure. Grainger-Stewart pense également qu'une guérison partielle ou complète n'est pas impossible, si l'on arrive à écarter la maladie causale, les reins pouvant subir une restauration progressive et reprendre leur état physiologique. Pendant plus de vingt ans, l'auteur anglais aurait suivi un cas de ce genre où les reins et la glande hépatique étaient pris ensemble. Sa conviction s'est affermie à la lecture des travaux de Dyce Duckworth (2) et d'autres écrivains.

Diagnostic. — On ne peut songer à faire par le seul examen physique et les caractères de l'urine le *diagnostic précoce* de dégénérescence amyloïde des reins. Il n'y a pas dans les premières périodes de signes ou de groupements de symptômes suffisamment précis pour en affirmer l'existence.

Il ne faut pas toutefois exagérer cette difficulté de diagnostic. Dans les observations assez nombreuses où les antécédents pathologiques des malades sont connus, si l'on trouve un peu d'albumine dans l'urine on aura déjà de fortes présomptions. Si l'on constate, en outre, par l'examen de l'abdomen, une tuméfaction considérable du foie et une augmentation de volume de la rate et qu'à ces signes se joignent des troubles digestifs caractérisés par une diarrhée aqueuse survenant sans épreintes et sans coliques, on portera le diagnostic de dégénérescence amyloïde avec la presque certitude d'être dans le vrai.

Mais on sait que cet ensemble clinique est rarement au complet. Le foie et la rate conservent souvent leurs dimensions normales ou sont difficilement accessibles. D'autre part, à certaines périodes de l'*impaludisme*, on peut constater une augmentation de volume du foie, une rate appréciable, de l'albumine dans les urines et de la diarrhée. Or, dans ces conditions, la néphrite est une néphrite simple sans dégénérescence lardacée. Le foie peut être également de dimension exagérée, dans certaines variétés d'*hépatite tuberculeuse*, et l'albuminurie qui l'accompagne alors peut être symptomatique, soit d'une néphrite diffuse, soit d'une tuberculose rénale. Enfin, la dégénérescence amyloïde peut débuter par le foie ou la rate dont le volume augmente sans que le rein paraisse malade. D'autre part, Furbringer a publié quatre observations où l'examen cadavérique démontra qu'on avait fait un faux diagnostic par la trop grande importance accordée à l'hypertrophie du foie et de la rate, c'est alors qu'il faudra rechercher la *polyurie* sur laquelle insiste tant G. Stewart et qui se retrouve dans presque toutes les observations.

On peut poser en principe que tout malade en puissance de tuberculose pulmonaire, tout ancien syphilitique dont l'état général laisse à désirer, sont plus

(1) Voir plus loin, chap. XIX, p. 672, le résumé d'une observation avec hypertrophie du cœur.
(2) Dyce Duckworth. *Bartholom. Hosp. Rep.*

ou moins exposés au développement d'une amylose rénale. On doit en dire autant des enfants atteints de scrofule ganglionnaire suppurée ou de carie des os. Mais ces conditions, quelque favorables qu'elles puissent être au développement de la dégénérescence des reins, ne la produisent pas fatalement. Elle manque souvent, en effet, mais, du moment où l'affection rénale apparaît, elle est presque toujours annoncée par cette modification très profonde de l'organisme qui se traduit en clinique par le facies pâle et bouffi que l'on pourrait appeler sans exagération facies amyloïde.

Mais, quand on voit l'albumine augmenter dans l'urine, le problème change de face. La relation entre les chiffres élevés d'albumine et la dégénérescence amyloïde des reins est tellement adéquate, que l'on peut émettre la proposition suivante : lorsque dans le cours *d'une albuminurie chronique*, le chiffre de l'albumine se maintient au-dessus de 10 à 12 grammes, ou tend à le dépasser, il existe de fortes présomptions de croire que l'on est en présence d'une dégénérescence amyloïde; à plus forte raison les chiffres les plus élevés de la série, dépassant 40 grammes, lui appartiennent.

Un autre caractère urologique appartenant en propre à la dégénérescence amyloïde est le suivant : les urines sont souvent très abondantes et très claires, et néanmoins extrêmement chargées en albumine. C'est-à-dire qu'il est inutile d'attendre le moment où elles sont rares et foncées pour en faire l'examen. Leur transparence et leur fluidité sont souvent assez marquées pour éloigner l'idée d'albuminurie. Dans les néphrites subaiguës, au contraire, les urines albumineuses correspondent à des périodes où leur teinte s'assombrit.

La dégénérescence amyloïde se distinguera des néphrites subaiguës non seulement parce que l'étiologie est différente, mais aussi parce que les œdèmes sont plus pâles, la quantité d'albumine plus forte, la réaction cardiaque nulle, les urines longtemps transparentes, les déchets cellulaires et les cylindres souvent absents, les phénomènes urémiques rares.

A une époque plus avancée de la maladie, le diagnostic peut dans certaines conditions se faire avec une grande facilité. Ainsi, par exemple, lorsqu'un malade présente à la fois des œdèmes multiples, une albuminurie forte, une diarrhée séreuse incoercible au cours d'une tuberculose pulmonaire chronique à l'exclusion de toute autre maladie, cela équivaut à dire qu'il est atteint de dégénérescence amyloïde du rein. On pourrait avoir la même opinion dans le cas de syphilis ancienne.

Ce que nous venons de dire de la tuberculose pulmonaire est non moins exact pour les autres tuberculoses qui peuvent la précéder, l'accompagner ou la suivre et même évoluer en dehors d'elle. Il en résulte que les tuberculoses osseuses, articulaires, ganglionnaires, les abcès froids, le mal de Pott peuvent être l'origine lointaine de la dégénérescence amyloïde constatée sur le rein et plus ou moins étendue aux autres organes.

En somme, la maladie s'observe surtout dans les formes invétérées de la tuberculose et de la syphilis. Pour cette dernière, en particulier, ce n'est jamais à la période secondaire qu'on l'observe, mais à une époque éloignée où la déchéance organique est manifeste. La néphrite de la période secondaire est une néphrite diffuse dont la marche et les lésions sont toutes différentes.

Averti par cet ensemble de conditions, le médecin doit de temps à autre procéder à l'examen des urines, il peut ainsi assister aux premières périodes de la dégénérescence. Bartels avait pensé pouvoir tirer parti de l'examen direct des

déchets urinaires, et croyait que les cellules et les cylindres déposés au fond du vase présentaient quelquefois par l'iode la réaction de l'amyloïde; il est facile de s'y tromper.

En somme, c'est bien plus par les antécédents du malade et par un examen approfondi que l'on arrivera à porter un diagnostic précis. La notion étiologique suffit dans la plupart des cas à l'établir, quand l'histoire de la maladie est entièrement reconstituée.

On devra sans doute se rappeler que des néphrites subaiguës peuvent se rencontrer chez des malades débilités par des maladies antérieures ou par un état cachectique ancien, les symptômes qui les accompagnent sont tout différents de ceux que l'on observe dans l'affection que nous venons d'étudier.

Pronostic. — La dégénérescence amyloïde emporte avec elle un pronostic d'incurabilité. Une fois établie, l'albuminurie persiste, traduisant par sa ténacité les lésions envahissantes du rein. Bien que la maladie soit souvent de longue durée, elle ne pardonne pour ainsi dire jamais.

Cette altération est grave, tant par son action funeste sur le rein que parce qu'elle indique une détérioration profonde de l'organisme.

Cependant Bartels a signalé des cas de guérison. Dans deux faits, les malades avaient été traités par l'iodure de potassium; l'un était nettement syphilitique, et l'autre, bien que les renseignements fussent douteux, devait l'être à cause de l'amélioration rapide consécutive au traitement ioduré. La durée de l'affection avait été de cinq ans dans le premier cas et de sept dans le second. Ces exceptions, dont la marche heureuse s'explique par l'étiologie spéciale, ne sont pas suffisantes pour amoindrir la gravité du pronostic. On peut se demander tout d'abord s'il s'agit bien de *dégénérescence amyloïde*; la chose n'est pas improbable, mais nullement démontrée. Cette opinion est à rapprocher de celles de Lancereaux, Grainger-Stewart et Dyce Duckworth, Gerhardt, Wagner, Eichorst, Murchison (1), etc. Nous avons, pour notre part, la conviction qu'un certain nombre de malades améliorés par le traitement ioduré et dont l'état général se maintient satisfaisant pendant une très longue période doivent être atteints de dégénérescence amyloïde.

Traitement. — Il ne viendrait à l'idée de personne, en face d'une dégénérescence amyloïde confirmée, d'abandonner la maladie à elle-même et de ne rien tenter. Dans cette affection plus que dans toute autre néphrite, il faut s'adresser à la cause première des accidents. Aussi, voit-on Bartels poser la question de savoir s'il ne serait pas possible de sauver la vie de plus d'un malade en sacrifiant en temps voulu un membre dont la suppuration entretient les désordres observés du côté du rein. Non seulement je n'hésiterais pas à le faire, dit-il, mais je croirais y être forcé. On doit accepter avec Bartels que le traitement préventif est une des armes les plus puissantes dont le médecin dispose contre le mal. L'action funeste des suppurations prolongées étant bien connue, la première indication est de les tarir et de supprimer l'organe malade lorsqu'il est facilement accessible; cette indication vise particulièrement les tuberculoses osseuses, articulaires, les abcès ossifluents, les infiltrations caséeuses avec suppuration des ganglions, des reins et du testicule.

(1) Voir S. Audry, in *Traité de thérap. appl.*, fasc. II, 1895.

On doit aussi, suivant les cas, instituer un traitement contre la tuberculose et la syphilis. Dickinson, pensant que la maladie est due aux pertes en sels alcalins éprouvées par l'organisme par suite de suppurations prolongées, prescrit à l'intérieur des carbonates alcalins ou des sels alcalins à base organique.

En toute circonstance, Bartels ordonnait l'iodure de potassium, c'est le seul médicament qui paraisse avoir une influence curative. Rien n'est plus facile que d'en surveiller l'emploi. Nous avons déjà dit, à propos du traitement des néphrites, que les différents auteurs étaient beaucoup moins sévères sur le régime des malades atteints de *dégénérescence amyloïde*. Sans attacher une grande importance à l'albuminurie, ils conseillent volontiers une alimentation reconstituante et très azotée, comprenant les viandes rouges en même temps que le lait et les vins. A ce régime on doit ajouter de temps à autre les préparations ferrugineuses, les *inhalations d'oxygène*, le massage et les frictions de la peau, dont on entretiendra l'activité par des bains salés. A l'iodure de potassium nous préférons aujourd'hui l'iode en nature sous forme de teinture d'iode fraîchement préparée donnée à la dose initiale de dix gouttes par jour pour atteindre en quelques semaines trente gouttes environ. C'est encore à ces malades que le traitement hydrothermal peut convenir (eaux chlorurées sodiques fortes en particulier).

CHAPITRE XVIII

TUBERCULOSE RÉNALE

Avant G.-L. Bayle, Morgagni et Baillie sont les seuls qui aient décrit ou figuré des lésions rénales se rapportant à la tuberculose. Bayle, dans un mémoire sur les tubercules publié dans le journal de Corvisart, relate une très remarquable observation où sont indiquées les lésions tuberculeuses *du rein*, des *uretères*, de *la vessie*, de *la prostate*, des *testicules* et des *vésicules séminales*. Le rein droit contenait trois gros tubercules; le rein gauche était sain, l'uretère envahi dans toute son étendue, la vessie couverte d'ulcérations et d'ecchymoses; les vésicules séminales contenaient une matière épaisse ressemblant à de la magnésie un peu humectée d'eau. Pendant les derniers temps de la vie l'émission de l'urine avait été empêchée par l'accumulation de caillots sanguins dont l'expulsion n'avait pu être opérée qu'avec beaucoup de difficulté, et, à la fin de chaque miction, les douleurs de l'urètre étaient des plus vives.

Depuis, Howship signale deux faits où les phénomènes de cystite étaient très intenses.

Reynaud, dans un travail sur l'affection tuberculeuse chez les singes, indique la présence de fins tubercules dans les reins. En 1834, Ammon publie quatre observations très complètes de tuberculose rénale.

Enfin, Rayer donne d'autres indications sans importance et rassemble lui-même 16 observations qu'il divise en 3 séries. Dans la *première* sont compris les cas dans lesquels la matière tuberculeuse est simplement déposée dans les reins sans donner lieu à aucun signe du côté des voies urinaires; dans la

seconde, on trouve réunies les observations où l'affection tuberculeuse est limitée au rein et au bassinet; dans la *troisième* sont groupées les observations où la vessie, la prostate, le canal de l'urètre en même temps que le rein et l'uretère sont tuberculeux.

A. — *LÉSIONS PRODUITES PAR LE TUBERCULE*

Anatomie pathologique et Pathogénie. — Toutes ces divisions sont encore exactes. La description que nous a laissée Rayer permet de passer en revue la plupart des altérations du rein dans la tuberculose, y compris la pyélonéphrite de même origine.

La première série des observations de Rayer correspond dans son exposé général à ce que nous décrivons aujourd'hui sous le nom de *tuberculose miliaire*. Dans le cours d'une granulie avec fièvre comme on l'observe chez l'enfant, cette dissémination des tubercules dans les deux reins est fréquemment observée. Elle coïncide presque toujours avec une tuberculose non moins prononcée de la rate qui souvent est criblée de très fins tubercules.

C'est de préférence à de semblables lésions qu'il faut s'adresser pour l'étude de la tuberculose initiale du rein et la localisation des bacilles au début de la maladie. Les tubercules s'observent également chez les adultes dans le cours de la tuberculose pulmonaire, mais à l'état de lésion accidentelle pour ainsi dire, et souvent si peu prononcée qu'au point de vue clinique elle est négligeable.

La *tuberculose miliaire des enfants* a été bien étudiée par Rilliet et Barthez. Comme Rayer, ces auteurs remarquent l'absence de lésions au niveau de l'uretère; d'ailleurs, dans la tuberculose miliaire aiguë généralisée de l'adulte il en est ordinairement ainsi : les reins seuls sont atteints. Pendant l'évolution de cette forme granulique les deux reins sont presque toujours pris simultanément, tandis que dans la tuberculose chronique l'un des reins est souvent indemne.

Il n'y a pas de localisation constante des granulations tuberculeuses dans la tuberculose miliaire. Les deux substances corticale et médullaire sont atteintes en même temps; quelquefois les pyramides contiennent plus de tubercules que la région du labyrinthe, c'est là cependant une disposition assez rare. Les granulations examinées à cette période de leur développement sont grises, très fines et transparentes, soit un peu plus grosses et blanchâtres, soit même franchement jaunes. A l'examen microscopique, on les trouve disséminées le long des vaisseaux, sans ordre et presque au hasard, comme si l'organe avait été criblé de grains de plomb.

Borrel(¹) n'accepte pas l'origine embolique des tubercules miliaires de la pyramide, cette origine ne s'appliquerait qu'aux tubercules de la substance corticale, les autres seraient toujours postérieurs en date et disséminés par la voie lymphatique.

Les granulations occupent indifféremment le tissu conjonctif périvasculaire, le trajet d'un vaisseau, l'emplacement d'un glomérule, ou l'espace correspondant à plusieurs tubes contigus. Le tissu tuberculeux présente dans le rein les

(¹) A. Borrel. Tuberculose expérimentale du rein. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1894.

mêmes particularités qu'ailleurs, c'est-à-dire qu'il envahit les parties de proche en proche, occupant deux ou trois sections de tubes contournés et n'empiétant à la périphérie que sur un petit segment des tubes les plus voisins.

De même, les glomérules ne sont pas toujours pris en entier, un segment de leur circonférence restant libre, l'autre se trouve envahi ainsi que la région adjacente de la capsule de Bowmann en partie caséifiée et de deux ou trois tubes contournés voisins. La vitrification et la caséification s'observent de bonne heure dans ces petites masses et bientôt apparaissent les cellules géantes.

Quand *le tubercule* acquiert un certain volume, le microscope permet d'y reconnaître des follicules tuberculeux avec cellules géantes, mais il est impossible de dire par où la lésion a débuté. Si, par exemple, en faisant une section du rein parallèle à l'axe des pyramides, on trouve au voisinage d'une artériole glomérulaire de petits tubercules infiltrés, il n'est nullement certain qu'ils aient débuté par cette artériole et se soient étendus de proche en proche jusqu'aux parties les plus éloignées d'elles; ils ont pu tout aussi bien se développer d'abord au contact des capillaires émanés de l'artériole efférente en pleine substance corticale.

Cette forme de tuberculose rénale est généralement isolée en ce sens que les uretères, la vessie et les organes génito-urinaires restent indemnes.

Dans les autres formes, toutes ces parties peuvent être prises et présenter des lésions tuberculeuses d'âge différent. Mais alors les lésions tuberculeuses ne s'observent pas sur les deux reins à la fois. On trouve dans l'un des reins, plus souvent le droit, plusieurs tubercules, du volume d'une noisette à une amande ou une noix, localisés dans une des extrémités de l'organe et communiquant ou non avec les voies d'excrétion. Souvent une des pyramides est infiltrée jusqu'à son sommet, et c'est ainsi que la lésion semble se propager d'abord au calice puis au bassinet et à l'uretère.

La *pyélite tuberculeuse* est fréquemment associée à la tuberculose rénale; cette pyélite est dite *simple* lorsque le bassinet présente sa forme et ses dimensions habituelles. La muqueuse injectée par places d'arborisations extrêmement serrées est soulevée par des granulations de grosseur variable.

Lorsque les lésions sont plus anciennes, le bassinet peut être dilaté et rigide avec une paroi de plusieurs millimètres d'épaisseur. Les calices et les pyramides faisant saillie dans son intérieur sont en partie détruits ou tout au moins envahis par la tuberculose.

Dans la plupart de ces faits les parois de l'uretère offrent le même épaississement sur presque toute sa longueur jusqu'à la vessie. Il est alors transformé en une tige rigide et pleine qui, sur une section transversale, montre au centre un petit pertuis, vestige de la lumière du canal, ou en tige creuse dont les parois très épaisses sont en même temps dilatées. La muqueuse uretérale paraît alors recouverte d'une couenne blanc-jaunâtre d'infiltration tuberculeuse que l'on retrouve avec les mêmes caractères à la surface du bassinet.

Habituellement la vessie est atteinte, mais il n'y a là rien de constant. Rayer cite une observation de sa seconde série où les lésions s'arrêtaient au bassinet, l'uretère et la vessie étant sains; dans sa troisième série il relève plusieurs observations de tuberculose incomplète des voies urinaires.

Ainsi, la lésion peut occuper le *rein*, le *bassinet en même temps que l'uretère* dans toute son étendue, *mais s'arrêter à la vessie* dont la muqueuse est simple-

ment altérée au niveau de l'uretère malade. Il existe des observations non moins démonstratives dont nous nous servirons pour établir la marche de la tuberculose dans les voies urinaires où l'on voit le rein, le bassinet et l'uretère complètement envahis, *la vessie saine*, la prostate infiltrée et l'urètre couvert d'ulcérations; ou bien encore la vessie légèrement ulcérée au niveau du trigone, les voies urinaires supérieures étant dans un état de dégénérescence très avancée [1].

Il y a peu de temps encore on nous montrait la disposition suivante : chez un enfant mort de tuberculose, l'un des reins était complètement transformé en masses caséeuses, l'autre rein était normal, la vessie sans granulation ni ulcération. La rate était criblée de tubercules, les poumons également, la lésion rénale paraissait très ancienne.

Dans beaucoup d'autres circonstances la *vessie* participe à la maladie dans une large mesure, la muqueuse est tantôt soulevée par de petites granulations, le plus souvent couverte d'ulcérations de dimensions variables. Lorsque les vésicules séminales et les testicules sont pris, il est difficile d'établir l'ordre dans lequel se sont succédé les lésions sinon par les renseignements plus ou moins exacts fournis par les malades.

La tuberculose rénale peut franchir un degré de plus. Jusqu'alors les lésions n'ont donné lieu à aucune complication, mais assez fréquemment les gros tubercules conglomérés du rein subissent la fonte *caséeuse et purulente*. Le tubercule ramolli s'élimine en partie dans le bassinet qui participe bientôt à l'inflammation et consécutivement une pyélite tuberculeuse se développe. Le travail de ramollissement du rein se poursuit et détermine la disparition successive des calices et des pyramides, l'organe dans son ensemble se trouve creusé de cavités irrégulières s'ouvrant dans le bassinet par une large ouverture et comblées par un mélange de matières tuberculeuses et de pus. (Voir fig. 42.)

La paroi de ces cavernes présente la même disposition en couches concentriques que l'on observe dans les gros tubercules du poumon, du foie, du testicule ou de tout autre organe : au centre, en contact avec la cavité, une zone caséifiée et nécrosée, plus en dehors, une nappe d'infiltration tuberculeuse avec cellules géantes et induration fibreuse de la paroi, enfin, à la périphérie, une zone où l'on retrouve les différentes parties de l'organe, tubes et glomérules. Certaines de ces cavités sont en contact presque immédiat avec la membrane d'enveloppe épaissie à leur niveau, le microscope ne permet plus de reconnaître dans cette paroi que des parties atrophiées de l'organe. Quand on examine la surface du rein, on voit souvent de gros tubercules faisant saillie à travers la capsule amincie; l'organe dans son ensemble est souvent très *augmenté de volume*.

L'uretère n'est pas toujours libre; il est quelquefois le siège d'un *rétrécissement très accusé*, il peut même s'oblitérer. On observera donc non seulement la fonte purulente tuberculeuse dont il vient d'être question, mais aussi toute la série des phénomènes de distension et de rétrodilatation qui accompagnent les sténoses uretérales.

Lorsque l'uretère est complètement oblitéré, on peut observer soit l'*hydronéphrose tuberculeuse*, soit la *pyonéphrose*, soit la *dégénérescence massive* du rein

(1) Pour la description des grosses lésions consulter aussi du Pasquier. *Tuberculose rénale.* Thèse de Paris, 1894.

que Tuffier[1] compare à un kyste dermoïde. Elle est constituée par une masse solide, dense, exactement semblable à du mastic de vitrier inclus dans une membrane mince transparente, d'où partent de fines cloisons qui la divisent et la maintiennent. Elle peut remplir le rein et le bassinet, et se prolonger un peu dans l'uretère.

Dans l'hydronéphrose simple, le liquide est absolument transparent, mais



Fig. 42. — Tuberculose ulcéreuse et cavitaire du rein.

Les calices sont détruits, en communication avec le bassinet et l'uretère dilatés. La paroi de l'uretère est épaissie. Toutes les cavités et anfractuosités tuberculeuses sont doublées par un feston blanc-jaunâtre représenté en blanc sur la figure et correspondant à la zone caséifiée visible également sur la coupe de l'uretère.

Dans l'écorce du rein on voit de petites taches blanches figurant des tubercules.

La face interne des cavernes et anfractuosités est mamelonnée, tomenteuse et tapissée d'un caséum épais.

contient des bacilles tuberculeux, comme le démontre l'examen microscopique et surtout l'inoculation (Tuffier).

Telles sont les principales formes qu'affecte la tuberculose dans le rein, et son système excréteur. D'après cela, peut-on dire quelle est sa marche habituelle. Les lésions rénales précèdent-elles ou suivent-elles les altérations des voies

(1) Tuffier. Tuberculose rénale. *Arch. gén. de méd.*, 1892.

d'excrétion, uretère et vessie? A s'en tenir aux quelques observations déjà citées, il est certain : 1° que la tuberculose rénale peut exister seule ([1]); 2° qu'elle peut se développer en même temps qu'une tuberculose du bassinet ; 3° que l'uretère participe souvent à la maladie en même temps que le bassinet et le rein. En somme, dans ces trois catégories de faits, la tuberculose a débuté par le rein et suivi une marche descendante ; la vessie n'y prend aucune part.

Mais, fréquemment aussi, on voit les lésions de la vessie coïncider avec la tuberculose des voies supérieures, y compris le rein. Il est permis alors d'hésiter et de soutenir que la marche de la tuberculose s'est faite, de bas en haut, de la vessie vers le rein. A cela on peut objecter immédiatement que les lésions de la vessie sont toujours associées à des altérations de l'uretère et du rein, c'est-à-dire que *jamais, sauf dans une ou deux observations, sur plus de cent*, la tuberculose vésicale n'est isolée.

D'autre part, quand la tuberculose a presque entièrement détruit les différents segments de l'appareil génito-urinaire, elle peut faire défaut dans la vessie (observation X de Rayer), ou n'être représentée dans cet organe que par de petites granulations récentes, alors que *la partie supérieure de l'appareil urinaire* est profondément modifiée (Cayla). Nous avons recueilli plusieurs faits semblables. L'observation de Rayer à laquelle nous venons de faire allusion est d'autant plus instructive que, la vessie étant indemne, la prostate et l'urètre étaient envahis. Cayla fait remarquer aussi que souvent la tuberculose vésicale est limitée, ainsi que nous l'avons dit, à l'orifice d'un uretère et localisée presque toujours pendant les premières périodes au niveau du trigone, disposition tout à fait en rapport avec l'idée d'une infection préparée et entretenue par la stagnation de l'urine, chargée de bacilles, dans les parties les plus déclives. Cependant il faut reconnaître que le développement plus avancé de la tuberculose dans un organe n'est qu'une présomption en faveur de son antériorité, car la tuberculose peut s'arrêter momentanément dans le foyer d'origine, et gagner de vitesse dans une colonie récente.

Les divergences qui règnent sur cette question trouvent peut-être leur explication dans ce fait que les chirurgiens observent en général des malades présentant des phénomènes évidents de cystite, et que les médecins ont plus fréquemment l'occasion de constater la tuberculose limitée du rein et des parties supérieures des voies d'excrétion.

Cette variété d'ailleurs très fréquente de tuberculose urinaire est difficile à reconnaître; la maladie restant ignorée des malades eux-mêmes, à cause de l'insidiosité de son évolution. De fait, la tuberculose des reins et du bassinet n'est pas recherchée, on ne la reconnaît qu'à ses manifestations les plus bruyantes, lorsqu'une hématurie survient ou qu'une pyonéphrose est constituée. Mais, depuis que l'attention a été attirée sur ce point, presque toutes les observations d'hématuries précoces et abondantes ayant nécessité la néphrectomie ont démontré d'une façon définitive, ainsi que nous l'avons toujours soutenu, la priorité des lésions du rein sur celles de la vessie, ainsi que le peu d'étendue des tubercules au début. Comprendrait-on, d'autre part, pourquoi la tuberculose rénale serait si fréquemment limitée à un rein, si elle provenait de la vessie.

([1]) Voir également SCHUCHART. *XX[e] Congrès de la Soc. all. de chir.*, 1891.

Sans doute l'histoire des cystites et des pyélonéphrites ascendantes nous montre qu'un des uretères peut être normal, tandis que l'autre est altéré, mais jamais dans cette proportion. Il n'y a qu'une seule catégorie de faits où la marche ascendante de la tuberculose peut être acceptée, c'est lorsqu'il y a rétrécissement de l'urètre ou des uretères avec rétention et rétrodilatation.

Cependant, nous ne partageons pas sur ce point l'opinion absolue de Cayla, qui, n'ayant pas obtenu de tuberculose rénale à la suite de l'injection des bacilles aviaires dans l'uretère préalablement lié d'un cobaye, mais seulement une atrophie simple du rein comme dans les expériences de Straus, en conclut que la tuberculose ne peut remonter le cours de l'urine. Cette expérience dura sept semaines; elle a néanmoins sa valeur et montre que l'infection ascendante est difficile à réaliser; depuis, Albarran y serait parvenu [1].

Nous acceptons, en somme, avec Rayer, Rokitansky, Cornil, Lecorché et Cohnheim [2], que *la tuberculose urinaire* présente, *dans la grande majorité des cas, une marche descendante*, tout en reconnaissant qu'il y a des exceptions dont il faut tenir compte, mais qui sont toujours expliquées par le mécanisme de la rétention avec rétrodilatation hydronéphrose et pyonéphrose.

L'observation de Cornil citée par Cayla [3] prouve que la *tuberculose vésicale* peut être isolée et primitive. La première étape de la maladie peut également se faire dans le *bassinet*, ainsi que nous l'avons observé. Tuffier parle d'un fait semblable.

D'après Cayla la *tuberculose génitale* serait presque toujours consécutive à une tuberculose urinaire descendante; dans cet appareil la marche envahissante de l'affection serait, comme dans la blennorragie, *rétrograde*, allant de l'urètre postérieur et de la prostate aux vésicules séminales et au testicule. Mais Guyon affirme que les lésions de ces parties peuvent exister sans qu'il y ait tuberculose urinaire, ce serait pour lui le cas le plus habituel, bien des faits établissant aujourd'hui la localisation primitive de la tuberculose dans le testicule et la contamination secondaire de l'urètre postérieur et de la prostate.

En somme, *chacun des organes de l'appareil génito-urinaire peut être, sauf la fréquence, le point de départ d'une tuberculose localisée ou envahissante.*

Trois points nous semblent acquis par cette discussion : 1° la marche presque constamment descendante de la tuberculose dans les voies urinaires; 2° l'association habituelle, mais non fatale, de la tuberculose du rein et de celle de la vessie; 3° la rareté de la tuberculose initiale de la vessie comparée à la fréquence de la localisation primitive de la maladie dans le rein.

Il reste à examiner par quel mécanisme la tuberculose s'installe dans le rein. Pour résoudre cette question on ne doit pas s'adresser aux gros tubercules conglomérés, ni aux cavités anfractueuses dont l'organe est creusé dans les dernières phases de destruction, mais au contraire aux lésions de la première période, aux granulations tuberculeuses les plus fines. On ne peut accepter, avec Wesener, que les bacilles tuberculeux soient plus abondants et plus souvent constatés dans les formes chroniques de la tuberculose rénale que dans les poussées aiguës. Baumgarten, Cornil, Durand-Fardel, ont vu que la granulie est presque inséparable, dans le rein, d'une imprégnation bacillaire actuelle.

[1] ALBARRAN. *Bull. méd.*, 1891.
[2] COHNHEIM. *Tuberculose considérée au point de vue de la doctrine de l'infection.* Trad. 1882.
[3] CAYLA. *De la tuberculisation des organes génito-urinaires.* Thèse de Paris, 1887.

Baumgarten a constaté la présence des bacilles tuberculeux dans l'épithélium des canaux contournés et suppose qu'ils proviennent des capillaires voisins, sans doute aussi des glomérules où ils ont pu s'arrêter pendant quelque temps. Durand-Fardel[1] a pu démontrer sur des préparations dont nous avons pu vérifier les principaux points, l'arrêt des bacilles dans l'intérieur des anses glomérulaires et dans la lumière des vaisseaux artériels d'un certain calibre.

Cette constatation établit d'une façon péremptoire le transport des bacilles par le courant sanguin, mais n'implique en rien que la tuberculose glomérulaire soit le point de départ le plus fréquent de la lésion rénale. Il est présumable que les bacilles après avoir franchi le réseau des glomérules vont se perdre, comme l'indique la topographie des granulations, dans différents points de la substance corticale, fréquemment aussi dans la substance médullaire.

Que les bacilles proviennent des glomérules, des capillaires intertubulaires, ou restent incrustés dans les épithéliums des tubes contournés, comme l'admet Baumgarten, à partir de ce moment, la colonie tuberculeuse se constitue, le tubercule s'étend excentriquement, suivant la règle, en édifiant les variétés de granulations dont il a été parlé au début de ce chapitre.

Baumgarten fait jouer un rôle important aux cellules des tubes contournés dans la constitution du tubercule. Sous l'influence de l'irritation bacillaire, les noyaux des épithéliums présenteraient des figures karyokinétiques; à cette période succéderait une néoformation épithélioïde et la paroi du tube cédant devant la compression produite par l'accumulation des cellules nouvelles, les granulations voisines se rejoindraient. C'est plus tard que les cellules épithélioïdes prendraient l'apparence de cellules lymphoïdes. Cette explication a été contredite par Borrel et n'est plus acceptée aujourd'hui.

L'examen de plusieurs reins atteints de tuberculose nous a permis de constater les dispositions suivantes : quand un tube urinifère est envahi par les bacilles, les cellules, après une phase d'irritation très courte, se gonflent, deviennent vitreuses, puis caséeuses et forment ultérieurement une masse protoplasmique sans séparations distinctes au centre de laquelle on trouve quelquefois des bacilles tuberculeux plus ou moins altérés; la même disposition s'observe dans les granulations tuberculeuses intra-canaliculaires du testicule.

Le plus souvent, de fines granulations, composées presque exclusivement de cellules lymphatiques mononucléaires, occupent les espaces intertubulaires et contiennent des cellules géantes. Dans le plus grand nombre des cas de tuberculose miliaire du rein nous avons pu démontrer l'existence des bacilles tuberculeux en place au centre des granulations et dans *les cellules géantes*. Enfin, dans plusieurs faits d'infiltration tuberculeuse confluente, avec gros tubercules situés près du bassinet les bacilles avaient envahi des zones entières. Les reins atteints de tuberculose miliaire appartenaient tous à des phtisiques: on en peut conclure que la présence des bacilles dans les jeunes tubercules du rein est presque constante. C'est également l'opinion de Cornil et Babès.

Aux granulations élémentaires peuvent succéder des tubercules plus volumineux, et comme ces granulations se rencontrent dans le rein, au cours des différentes formes de la tuberculose, on peut accepter que les gros tubercules

[1] Durand-Fardel. Thèse de Paris, 1886.

isolés trouvés dans la substance corticale proviennent d'embolies bacillaires remontant sans doute à une époque lointaine. La lésion rénale est souvent primée par une tuberculose pulmonaire, quelquefois compliquée de désordres du côté du larynx, de l'intestin ou d'autres organes.

Rien n'est irrégulier comme la distribution des fins tubercules en un point quelconque du rein ou des voies urinaires, aussi est-il avéré que des nodules primitifs peuvent se développer dans la vessie, la prostate ou le testicule. Cette remarque ne contredit nullement ce qui vient d'être énoncé à propos de la marche descendante de la tuberculose dans les voies urinaires, elle permet seulement d'expliquer les localisations variées de tuberculose primitive.

Les reins malades peuvent adhérer aux parties voisines par l'intermédiaire d'une infiltration périrénale, cette inflammation, développée autour du rein, est purulente ou simplement fibreuse. L'intestin, la veine cave, le foie, le diaphragme, la fosse iliaque, peuvent être ainsi en contact avec l'organe altéré. Autour des reins transformés en poche purulente, hydronéphrosés, pyonéphrosés ou simplement rétrécis comme dans la plupart des cas où la glande subit un amoindrissement considérable, on constate une hypertrophie notable de l'atmosphère graisseuse. Il y a souvent en plus périnéphrite soit fibroïde, soit suppurée et caséeuse avec infiltrations purulentes dans différentes directions [1].

Les tubercules du rein ne se développent pas toujours d'une façon continue et indéfinie, les parois des anfractuosités tuberculeuses sont quelquefois incrustées de sels calcaires; des tubercules isolés peuvent aussi subir cette transformation (Cruveilhier, Lebert, Lancereaux). C'est là un acheminement vers la guérison des tubercules qui peut être obtenue d'ailleurs par la simple transformation fibreuse. Ce travail de cicatrisation est rarement général, mais localisé à un certain nombre de productions.

B. — *NÉPHRITES TUBERCULEUSES*

A côté des lésions tuberculeuses proprement dites, dont la caséification reconnaît comme origine l'imprégnation bacillaire, on a décrit une néphrite tuberculeuse caractérisée par la surcharge graisseuse de l'épithélium des *tubuli contorti* et la nécrose de coagulation des mêmes éléments. Il y aurait en même temps hypertrophie du tissu conjonctif. Pour Coffin [2], ce serait une véritable néphrite infectieuse sous la dépendance du bacille lui-même. L'existence de cette néphrite avec nécrose des épithéliums ne nous paraît pas très nettement établie. La surcharge graisseuse des cellules et la désintégration épithéliale ne sont dans aucun organe l'effet immédiat de l'action du bacille dont nous connaissons par contre le rôle indiscutable dans le processus de transformation vitreuse ou caséeuse. Ce qui nous oblige à faire une réserve sur ce point, c'est que, parmi les *poisons tuberculeux* isolés jusqu'à ce jour, il en est de très actifs dont l'action diffère, mais semble pouvoir occasionner de véritables néphrites, telles que la tuberculine et la tuberculose atténuée de Gran-

[1] VIGNERON. *Intervention chirurgicale dans les tubercules du rein.* Thèse de Paris, 1892.
[2] COFFIN. *Étude sur le rein des tuberculeux et en particulier sur la néphrite tuberculeuse.* Thèse de Paris, 1890.

cher; il en a déjà été question (chap. XIII) à propos de l'étiologie des néphrites subaiguës.

Tout en signalant les recherches particulièrement suggestives de Grancher et H. Martin, de S. Arloing, P. Rodet et J. Courmont, nous n'avons pas cru pouvoir les appliquer à la pathologie humaine, parce que la tuberculose expérimentale atténuée, et la tuberculine obtenue par les cultures artificielles ne nous semblent pas comparables aux poisons tuberculeux de l'homme. Dans les expériences de laboratoire on sait avec quelles substances on agit, ainsi que les doses employées. Mais connaissons-nous la moindre chose de la façon dont les *poisons tuberculeux* abordent le rein chez l'homme?

Chauffard, acceptant les conséquences des résultats obtenus dans le laboratoire, décrit des *néphrites par tuberculine* dont il pense avoir observé un exemple absolument démonstratif. C'est celui d'un malade de 29 ans qui reçut en 6 semaines 44 milligrammes de tuberculine en injection. Mais cet homme ne mourut que 18 mois après, avec de grosses lésions tuberculeuses au poumon, un cœur de 240 grammes, et une dégénérescence amyloïde à peu près complète des glomérules et des artérioles glomérulaires. L'observation dans son ensemble est celle d'une dégénérescence amyloïde, le malade n'eût pas été traité par la tuberculine que la maladie aurait pu évoluer de la même manière.

Faut-il rapprocher cette observation des faits signalés par Grancher et Martin où nous voyons indiquées des lésions de néphrite allant jusqu'à l'atrophie, avec hypertrophie du cœur, mais sans dégénérescence amyloïde? Non, sans doute, à moins que l'on accepte la double série de lésions comme expression anatomique des néphrites par tuberculine. Avant de se prononcer définitivement, il nous semble nécessaire d'apporter de nouvelles preuves.

D'autres acceptent l'idée de néphrite tuberculeuse s'appuyant sur les travaux antérieurs publiés sur le sujet (Coffin) ainsi que sur l'expérimentation déterminant avec les diverses toxines tuberculeuses et la tuberculine des lésions nécrotiques, dégénératives, dans divers organes et en particulier dans le rein (¹).

Plus récemment Landouzy et Bernard (²) ont défendu l'autonomie de la *néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux*. Nous avons eu l'occasion en discutant les conclusions de leur travail (³) de montrer que leurs observations ne se distinguaient pas cliniquement de la dégénérescence amyloïde si communément constatée dans toutes les variétés de tuberculose.

Donc, sans nier la possibilité de lésions chroniques des épithéliums chez les tuberculeux, en dehors de la dégénérescence amyloïde, nous disons ne l'avoir jamais observée et nous conclurons avec Dieulafoy que, si elle existe, elle doit être fort rare.

C. — *DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE*

C'est l'altération la plus fréquente dans les formes anciennes de tuberculose, quel que soit l'organe primitivement envahi (voir chap. XVII).

(¹) LEREDDE. Nécroses viscérales dans la tuberculose humaine. *Arch. de méd. exp.*, 1895. — CARRIÈRE. Étude expérimentale des altérations histologiques du foie et du rein produites par les toxines tuberculeuses. *Arch. de méd. exp.*, 1897. — RAMOND et HULOT. Action de la tuberculine vraie sur le rein. *Soc. de biol.*, 1900.

(²) L. LANDOUZY et L. BERNARD. La néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux. *Presse méd.*, mars 1901.

(³) A. BRAULT. L'action de la tuberculose sur le rein. *Presse méd.*, avril 1901.

Symptômes. — La tuberculose rénale est une affection qui passe assez souvent inaperçue. Cette proposition est surtout applicable à l'histoire de la *tuberculose miliaire* du rein, qu'elle accompagne une explosion de granulie chez l'enfant, ou se développe au cours d'une phtisie chronique chez l'adulte.

Dans certaines observations de tuberculoses isolées on a signalé l'apparition d'*hématuries* qui se produisaient pendant plusieurs mois consécutifs.

L'hématurie est un symptôme assez fréquent de la tuberculose rénale, mais presque toujours passager et sans importance.

Cependant, par la répétition même de l'hématurie, on peut être amené à intervenir. Dans ces conditions, le rein saigne abondamment. L'hématurie tuberculeuse se distingue des autres par sa spontanéité, c'est-à-dire parce qu'elle survient sans provocation, la marche, la fatigue, les écarts de régime n'ayant aucune influence sur elle. C'est donc avant tout une hémorragie fluxionnaire, congestive, avec effraction de fins vaisseaux, une hématurie précoce (Dieulafoy). La fluxion est toujours occasionnée par des tubercules récents de petit volume ou de dimensions moyennes, ainsi que cela résulte des observations de Routier [1], de Pousson [2], de Tuffier [3]. Ces observations, ainsi que les travaux de Meyer [4], de Laroche [5], de Casper [6], établissent définitivement l'existence de la tuberculose rénale primitive.

L'hématurie se continue sans arrêt ou s'interrompt de temps à autre, mais ce qui la caractérise avant tout c'est qu'elle n'est généralement accompagnée d'aucun autre trouble. Il ne faut donc pas s'attendre à trouver dans les périodes qui séparent deux hématuries de l'albumine ou du pus, comme on l'observe dans les pyélonéphrites tuberculeuses.

L'hématurie tuberculeuse peut quelquefois simuler la colique néphrétique avec irradiations dans l'aine lors du cheminement des caillots dans l'uretère.

La *polyurie* est un symptôme fréquemment relevé par les observateurs dès le début de la maladie; elle se manifeste d'une façon intermittente et dans les premières périodes reste toujours limpide.

Enfin, l'*albumine* apparaît quelquefois dans l'urine, mais, ainsi que le faisait remarquer Rayer, l'*albuminurie* peut dépendre de bien des causes différentes. Le rein peut être antérieurement malade, atteint de néphrite chronique ou même de dégénérescence amyloïde.

Néanmoins il n'est pas douteux qu'au moment de l'expansion des foyers tuberculeux dans le rein l'albuminurie peut coïncider avec la destruction de systèmes glomérulo-tubulaires.

Les reins infiltrés de granulations miliaires, ou contenant plusieurs gros tubercules, ne sont pas augmentés de volume au point d'être appréciables à la palpation; pour qu'ils deviennent apparents, il faut qu'il y ait en même temps obstacle au cours de l'urine déterminé par un rétrécissement de l'uretère (Rayer). Aussi la recherche du rein dans les faits où l'on soupçonne une infiltration tuberculeuse de l'organe reste habituellement sans effet.

(1) Routier. *Bull. de la Soc. de chir.*, 1895.
(2) Pousson. *Journal de méd. de Bordeaux*, 1895.
(3) Tuffier. *Ann. des mal. des org. gén.-urin.*, 1895.
(4) Meyer. Ueber Ausscheidungs tuberculose der Nieren. *Virchow's Arch.*, 1895.
(5) Laroche. *De la tuberculose primitive du rein* (*étude expérimentale et clinique*). Thèse de Bordeaux, 1896.
(6) Casper. *Berl. klin. Woch.*, 1896. — Dieulafoy. *Path. int.*, 1901.

Il en est tout différemment lorsque la *pyélonéphrite* est constituée, l'organe est facilement accessible et forme sous la paroi de l'abdomen une saillie arrondie ou multilobée dont on peut constater les dimensions et percevoir la mobilité par la palpation bimanuelle. La tumeur est rénitente ou fluctuante, ordinairement douloureuse à la pression, tout à fait semblable à une *pyonéphrose simple.* L'uretère peut être suivi dans la moitié inférieure de son trajet au niveau de la fosse iliaque sous la forme d'un cordon, dur, bosselé, volumineux (Le Dentu).

Les malades ressentent parfois une *douleur* lancinante ou gravative dans la région lombaire exaspérée par une percussion profonde, mais qui n'indique pas toujours, d'après Rayer, la présence d'un dépôt tuberculeux dans les reins. Cette douleur est, au contraire, assez communément observée dans la pyélonéphrite tuberculeuse; elle *augmente pendant les périodes de rétention* et disparaît quand survient une débâcle qui entraîne avec elle le pus et les débris caséeux. Au moment des périodes de rétention les malades éprouvent des malaises, des troubles digestifs et de la fièvre; tous ces symptômes disparaissent aussitôt que la perméabilité de l'uretère est rétablie.

Dans quelques circonstances, à la suite du ramollissement des tubercules en communication avec le bassinet, des parties solides se détachent et s'engagent dans l'uretère en provoquant des douleurs semblables à celles de la colique néphrétique (Tuffier, Dreyfus-Brisac, Nourric). Les mêmes accidents peuvent se produire, nous l'avons dit, au moment de l'évacuation de petits caillots de sang. La douleur persiste après les accès, s'irradiant vers les cuisses en suivant le trajet de l'uretère; les malades ressentent aussi une sorte de lumbago permanent ou intermittent, d'où leur attitude pendant la marche.

La coïncidence de l'*inflammation de la vessie* et notamment de la cystite tuberculeuse avec la dégénérescence tuberculeuse des reins et de leurs conduits excréteurs explique, dit Rayer, pourquoi on a observé quelquefois chez les malades une sensibilité morbide dans l'hypogastre, des douleurs plus ou moins vives avant, pendant et après l'évacuation d'urine, dont les émissions *sont peu abondantes* et *très répétées*, et plusieurs autres symptômes communs à toutes les espèces de cystites, en particulier la douleur. Pour Guyon, Tapret [1], Tuffier, la fréquence des mictions est ainsi que pour Rayer, et contrairement aux auteurs anglais, l'indice non d'une tuberculose rénale, mais d'une cystite tuberculeuse au début.

Dieulafoy et Tuffier acceptent cependant la possibilité des douleurs réflexes portant sur l'autre rein ou la vessie, sans que ces organes présentent de lésions (réflexe réno-rénal et réno-vésical).

Les *urines* subissent aux différentes périodes de la tuberculose du rein des modifications très notables. Nous avons déjà dit qu'accidentellement et dans les phases initiales de l'affection des *hématuries* pouvaient se produire. Ce sont des hémorragies d'ordre fluxionnaire et congestif comme on en observe à la première période de la tuberculose pulmonaire. A mesure que la maladie progresse, ces hématuries s'espacent et finissent par disparaître, bien qu'elles se manifestent encore à la période d'état.

Dans l'intervalle, les urines sont généralement assez abondantes et limpides,

[1] Tapret. Étude clinique sur la tuberculose urinaire. *Arch. gén. de méd.*, 1878.

mais peu à peu on les voit changer d'aspect. Elles sont *troubles* et *décolorées*, et restent telles après l'émission; ces caractères appartiennent à toutes les variétés de pyélonéphrites. Par le repos, elles abandonnent une couche plus ou moins épaisse de pus; la *pyurie* est spontanée, constante et durable (Guyon), mais la quantité éliminée varie d'un jour à l'autre. Quand l'élimination du pus est complètement entravée, c'est presque toujours à la suite d'une obstruction urétérale; les urines sont alors claires parce que seul le rein normal fonctionne.

Le dépôt est souvent parsemé de stries sanguinolentes, et contient non seulement du pus comme dans les pyélonéphrites suppurées, mais des grumeaux assez nombreux. Chopart, Lebert, Vogel, attachaient une grande importance à ces grumeaux dans le diagnostic de l'ulcère tuberculeux des reins. Le mélange de la matière tuberculeuse avec l'urine est très variable d'aspect; on observe de notables différences dans la proportion de cette matière, non seulement dans les diverses émissions d'urine observées pendant plusieurs jours consécutifs, mais encore dans les émissions d'une même journée (Rayer).

Les urines sont généralement acides et *très rarement albumineuses* (Lacombe, Tapret). Lorsqu'elles sont franchement purulentes ou sanguinolentes l'albumine existe en faible proportion, on ne saurait s'en étonner. Mais dans toute autre circonstance l'albuminurie indiquera presque à coup sûr la coexistence d'une néphrite chronique, d'une dégénérescence amyloïde ou d'un tubercule en voie d'accroissement.

C'est à des lésions chroniques du rein que doit être attribuée l'albuminurie persistante signalée par Le Gendre [1], Revilliod, Cadet de Gassicourt, ainsi que l'œdème noté par Lancereaux.

Il n'est pas douteux que la tuberculose du rein *puisse guérir*; mais elle guérit d'ordinaire à l'insu du médecin ou du chirurgien (Le Dentu). On sait effectivement que les autopsies révèlent la cicatrisation et la calcification des tubercules, quand ils sont peu nombreux et isolés (Dieulafoy). Le Dentu et Tuffier pensent que cette amélioration peut survenir après une opération.

Dans les formes les mieux caractérisées de la tuberculose rénale, la mort est la règle. Elle survient plus ou moins vite suivant que les altérations évoluent ou non en même temps que la tuberculose des autres organes, poumon, intestin, dont les lésions prennent souvent un développement très rapide.

Pour Roberts, la tuberculose du rein marche plus vite que celle de la vessie, la maladie pouvant évoluer en un an et demi ou deux ans et même dans l'espace de six mois. Dans une observation de Tapret, la maladie dura deux ans, la douleur lombaire fut persistante, il y eut de fréquentes hématuries.

Lorsque la maladie affecte la forme de la pyélonéphrite suppurée, avec rétrodilatation, on voit survenir un amaigrissement rapide avec troubles digestifs prononcés, anorexie, diarrhée, fièvre rémittente, puis fièvre hectique. Si les *deux reins* sont infiltrés et creusés de cavernes avec destruction presque totale de leur substance, la mort peut survenir à la suite de phénomènes urémiques. Cette terminaison est rare, parce que la tuberculose est presque toujours unilatérale et que le rein du côté sain est souvent hypertrophié.

La participation des différentes régions de l'appareil génital, prostate, vésicules séminales, testicule, à la tuberculose est fréquente, mais les organes situés

(1) Voir Brissaud. Du rein tuberculeux médical. *Gaz. hebd.*, 1886.

au voisinage du rein peuvent être envahis à leur tour. Lendberg aurait vu un malade survivre dix-huit mois à l'ouverture d'un foyer tuberculeux dans le péritoine. Le Dentu et Tuffier parlent d'abcès périnéphriques produisant la mort par septicémie, ou à la suite de leur ouverture dans l'intestin. En tout cas, si l'abcès s'ouvre à l'extérieur, il est rare qu'il ne persiste pas de trajet fistuleux au niveau de la région lombaire.

Rayer signale, de son côté, le développement successif d'une carie des vertèbres lombaires ou dorsales inférieures, et d'une tuberculose rénale, ce qui s'explique par les rapports qu'affectent les abcès par congestion fusant de la colonne vertébrale vers la fosse iliaque.

Diagnostic. — D'après l'exposé précédent, on voit que rien n'est plus variable que la symptomatologie de la tuberculose urinaire. Les granulations fines sont presque toujours des trouvailles d'autopsie. Lorsqu'elles se développent chez un tuberculeux déjà miné par une longue maladie, leur évolution reste silencieuse, elles ne sont même pas soupçonnées; si elles sont disséminées, elles passent inaperçues dans le tableau d'ensemble de la tuberculose miliaire, à moins qu'une hématurie apparaisse.

Lorsque des tubercules persistent dans le rein et acquièrent une certaine dimension, c'est, presque toujours, sans qu'il soit possible d'en démontrer l'existence. La fréquence des mictions appartient surtout à la cystite, et il est établi que, dans presque tous les faits de tuberculose rénale, les lésions s'étendent à la vessie. Il en résulte que chez un malade atteint de tuberculose vésicale, prostatique et épididymaire, l'affirmation de la présence des tubercules dans le rein ne peut être énoncée que si les autres signes dont il a été question plus haut, *douleur rénale*, *tuméfaction du rein*, *hématurie*, se trouvent réunis, ou s'ils ont existé dans une phase antérieure de l'affection.

Toutes les fois que le diagnostic sera douteux, on tiendra le plus grand compte de l'état des autres organes, poumons, plèvres, intestin, péritoine, présentant des lésions qui souvent précèdent et occasionnent celles de l'appareil urinaire.

Il est à peine besoin de rappeler que le diagnostic de *pyélonéphrite tuberculeuse* n'offre pas en général de difficulté. Même en ne s'aidant pas des commémoratifs et des signes manifestes de tuberculose développée ailleurs, les caractères de l'urine, l'aspect particulier du dépôt, la présence de matières grumeleuses, des amas de cristaux phosphatiques et même de débris calcaires, ne laisseront aucune place au doute. On doit en tout cas pratiquer l'examen bactériologique de l'urine, l'inoculation expérimentale ou la culture du dépôt sur sang gélosé et glycériné (Bezançon, Griffon); car, même dans les tuberculoses évidentes du rein, la recherche microscopique des bacilles peut être négative. D'après Albarran, la recherche des bacilles devrait toujours être pratiquée sur des urines acides et par conséquent récemment émises; autrement on peut s'exposer à faire des examens inutiles. Le diagnostic de tuberculose rénale, une fois établi, on ne peut savoir exactement à quel degré sont parvenues les lésions, sauf dans les cas de pyélonéphrite où l'on a toute raison de les croire considérables. Mais on ignore presque toujours l'état du rein opposé, question capitale au point de vue d'une indication opératoire. On a conseillé pour arriver à ce résultat le cathétérisme de l'uretère (Albarran) permettant de recueillir l'urine d'un seul côté et d'examiner le dépôt qui peut contenir du

sang, du pus, ou des bacilles. Mais le cathétérisme de l'uretère a de grands inconvénients. Il vaut mieux s'en tenir à la cystoscopie ou à la recherche du réflexe *uretéro-vésical* (Bazy). Le réflexe uretéro-vésical consiste en une douleur ou une envie plus ou moins pressante d'uriner que l'on provoque quand on appuie la pulpe du doigt sur l'orifice vésical de l'uretère. On le produit très facilement chez la femme par le toucher vaginal, avec un peu plus de difficulté chez l'homme par le toucher rectal. Lorsque la partie inférieure de l'uretère est envahie par le tubercule on la sent sous forme d'un cordon induré. La cystoscopie permet de voir dans ces circonstances que l'orifice vésical de l'uretère est rouge, boursouflé quelquefois en ectropion (1).

On peut avoir à faire le diagnostic entre la *tuberculose* et la *lithiase rénale* lorsque la tuberculose se traduit par des hématuries avec colique néphrétique (2). Un interrogatoire fait avec soin permet de retrouver dans le cas de lithiase les circonstances qui ont provoqué l'hématurie et quelquefois des crises antérieures très nettes.

Autrement, si le lithiasique en est à sa première attaque, on devra se reporter à l'examen microscopique ou aux recherches bactériologiques. La radioscopie aurait donné quelques résultats dans la lithiase (Albarran et Contremoulin).

Traitement. — Dans les observations, d'ailleurs assez rares, où l'on pourra établir d'une façon précise l'existence de la tuberculose rénale, soit par l'ensemble des signes constatés, soit par l'examen bactériologique des urines, on ne sera pas autorisé à pratiquer l'ablation du rein parce qu'on ignore le plus souvent l'étendue des lésions, l'état réel du rein supposé normal et que, d'ailleurs, les tubercules lorsqu'ils sont peu nombreux peuvent se cicatriser.

La plupart des chirurgiens sont aujourd'hui d'accord sur la ligne de conduite qu'il convient de tenir en présence du diagnostic nettement posé de tuberculose rénale.

L'indication la plus pressante a trait à la répétition et à l'abondance des hématuries. Il est certain que si les malades s'affaiblissent et semblent menacés comme dans les faits où l'hématurie se reproduit sans arrêt pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, ou d'une façon intermittente pendant plusieurs années, on doit intervenir (Routier, Pousson, Tuffier, Laroche).

Mais il est entendu, d'autre part, que la néphrectomie sera différée si les hématuries cessent et si le malade ne présente aucun trouble important. Il serait téméraire, en effet, de pratiquer l'ablation d'un rein qui aurait saigné légèrement, alors que l'autre contient peut-être des tubercules plus nombreux n'ayant donné lieu à aucun trouble.

Il est rare que l'on soit obligé d'intervenir pour l'intensité des douleurs. Au point de vue du traitement médical il y a peu de choses à dire puisque c'est celui de la tuberculose en général. Les hématuries étant d'ordre congestif et provoquées par l'activité des bacilles ne peuvent être ni prévues, ni empêchées ; l'on sait, d'autre part, que ces hémorragies sont entièrement indépendantes des habitudes hygiéniques et de l'alimentation.

En cas de sécrétion muco-purulente du bassinet, il est trois médicaments

(1) P. Bazy. Des réflexes uretéro-vésical et pyélo-vésical. *Presse méd.*, avril 1901.
(2) Berton. *Diagnostic différentiel entre la tuberculose et la lithiase rénale.* Thèse de Paris, 1900.

dont on peut espérer quelque utilité, ce sont : le *salol*, l'*iodoforme* et le *benzoate de soude*. Contre les hématuries les boissons diurétiques en assez grande abondance, contre les douleurs tous les moyens appropriés : révulsion locale, enveloppements chauds, calmants donnés en injection sous-cutanée ou par la voie rectale.

S'il existe au contraire une tumeur rénale avec pyélonéphrite et urines purulentes abondantes ou pyonéphrose avec phénomènes généraux, cette lésion constitue un danger permanent, et l'opération doit être tentée. On se décidera, pour la néphrectomie. Cette opération qui donnait autrefois une mortalité très élevée donne des résultats satisfaisants dans un assez grand nombre de cas (¹). Néanmoins, on peut observer comme à la suite de la néphrotomie des fistules intarissables, la reproduction de clapiers purulents et même des accidents de généralisation tuberculeuse.

CHAPITRE XIX

SYPHILIS RÉNALE

Parmi les manifestations rénales de la syphilis, l'intérêt se concentre aujourd'hui sur la *néphrite subaiguë de la période secondaire*. Cette néphrite mérite une description qui l'individualise au même titre que la néphrite scarlatineuse et la néphrite paludéenne, en la détachant de l'ancien groupe des néphrites parenchymateuses. Sans omettre les autres variétés de la syphilis rénale, c'est donc à cette forme que ce chapitre sera plus particulièrement consacré.

Les rapports qui unissent les affections des reins avec la syphilis ont été méconnus pendant longtemps. Wells et Blackall, au commencement du siècle, avaient émis l'opinion que l'albuminurie observée chez les syphilitiques était la conséquence du traitement mercuriel qu'on leur imposait.

Rayer, le premier, formula d'une façon très catégorique une doctrine entièrement différente. « J'ai vu des cas, dit-il, où l'influence de l'affection vénérienne constitutionnelle m'a paru si frappante que je n'ai pas hésité à attribuer, au moins en grande partie, le développement de la maladie des reins à la cachexie vénérienne. » L'auteur *compare l'action de la syphilis à celle des scrofules et de la phtisie pulmonaire*, comparaison d'autant plus exacte que les observations citées par lui ont certainement trait à la dégénérescence amyloïde. Il réfute l'opinion de Wells, de Blackall, de Gregory, sur l'effet produit par les préparations mercurielles, et fait remarquer que, chez les *doreurs atteints de tremblement*, les hydropisies avec urines coagulables ne s'observent qu'avec une extrême rareté.

Cette idée d'une néphrite, due à l'élimination du mercure, a été reprise tout dernièrement par Güntz et repoussée par Mauriac qui cite plusieurs observations de syphilitiques atteints de néphrite sans avoir été soumis à aucun traitement.

(¹) TUFFIER. Contribution à l'étude de l'intervention chirurgicale dans la tuberculose du rein. *Soc. de chir.*, 1896. — ALBARRAN. *Traité de chirurgie.* Le Dentu et Delbet.

Désormais cette question paraît résolue, on peut affirmer que le mercure pris à doses thérapeutiques ne peut causer de désordre sérieux du côté des reins et qu'il y aurait grand préjudice pour les malades à les priver de l'action résolutive de ce médicament. Frerichs, comme Rayer, considère que les lésions rénales de la syphilis sont d'ordre cachectique.

Il y a quarante ans à peine que l'attention des médecins fut attirée sur les manifestations *précoces* de la syphilis sur le rein. Perroud, de Lyon, fit connaître, en 1867, deux observations d'albuminurie syphilitique ; Descoust (1), dans sa thèse, signale l'apparition d'une albuminurie abondante chez un malade atteint de syphilis au cinquante-troisième jour de la maladie. Drysdale, de Londres, un an plus tard, publie des observations du même genre ; Négel (2) rassemble les faits connus et en ajoute de nouveaux. Il cite entre autres les travaux de Bamberger (1879), de Wagner (1880), de Weigert, les observations de Coupland (1876), le mémoire de Barthélemy (1881) et la thèse de Cohadon (1882). L'année suivante (3) nous publiions une observation de néphrite syphilitique avec examen histologique détaillé des lésions glomérulaires. Mauriac (4) rapporte de plus dans son travail que vers 1869 il eut occasion de donner des soins à un syphilitique atteint d'albuminurie pendant la période secondaire à une époque très voisine de l'accident primitif. Le malade mourut quelques mois après du fait de ses lésions rénales. Bientôt de nouvelles observations vinrent confirmer cette idée d'une néphrite précoce en rapport avec la syphilis (5).

En tenant compte de tous les documents publiés sur la matière on peut admettre que la syphilis se manifeste sur le rein :

1° Par une néphrite affectant une allure rapide et survenant au moment de la période secondaire ;
2° Par une néphrite tardive en rapport avec la cachexie syphilitique ; c'est, nous le savons, une des formes de la dégénérescence amyloïde ;
3° Par les gommes.

A ces trois catégories de lésions rénales Négel en ajoute deux autres :

4° La syphilis rénale du nouveau-né et de l'enfant ;
5° La syphilis héréditaire tardive.

Nous n'avons encore que des documents bien incomplets sur ces dernières variétés de lésions. Klebs pense que la syphilis rénale intra-utérine n'est pas aussi rare que bien des auteurs le supposent. Les reins sont pâles et fermes ; à

(1) Descoust. *De l'albuminurie survenue dans le cours des accidents secondaires de la syphilis.* Thèse de Paris, 1878.
(2) Négel. *De la syphilis rénale.* Thèse de Paris, 1882.
(3) Cornil et Brault. De l'inflammation des glomérules dans les néphrites albumineuses. In *Journal Robin*, 1883, obs. IV.
(4) Mauriac. Syphilose des reins. *Arch. gén. de méd.*, 1886. — *Syphilis tertiaire et héréditaire*, 1890, p. 285 et suiv.
(5) Dieulafoy. Néphrite syphilitique. Syphilis tertiaire du rein. *Clin. méd. Hôtel-Dieu*, 1898. — E. Theille. *La néphrite syphilitique secondaire.* Thèse de Paris, 1898. — G. Delamare. La syphilis rénale. *Revue gén. Gaz. des hôp.*, 1900. — M. Rutten. *Néphrite subaiguë au cours de la syphilis secondaire.* Thèse de Paris, 1900.

la surface, ainsi que sur les coupes, on aperçoit des nodules blanchâtres qui occupent la substance corticale et une partie de la substance médullaire. Le foie peut être gros et creusé de larges fissures.

Beer, Virchow, D. Mollière, Négel, Potain, décrivent des lésions analogues. Lancereaux rattache à la syphilis une dégénérescence granulo-graisseuse des tubuli accompagnée d'une prolifération du tissu conjonctif.

Klebs et Parrot indiquent la présence de *noyaux blancs* dans le rein des nouveau-nés atteints de syphilis héréditaire; ce sont de véritables gommes rénales dont nous avons pu étudier un spécimen chez un enfant qui succomba peu de jours après sa naissance. Il existait dans le rein un gros bloc blanchâtre un peu élargi à sa base, ressemblant à un infarctus et que l'examen microscopique montra, formé par une inflammation très serrée semblable à celle de la pneumonie interstitielle syphilitique, la *pneumonie blanche* de Virchow. Dans la plupart des cas ces altérations rénales sont latentes et ne présentent aucun signe pathognomonique. Négel admet cependant que les enfants peuvent mourir d'intoxication urémique ou tout au moins de lésions rénales dont la plus importante est la dégénérescence amyloïde.

On ne cite guère que l'observation de Bradley où la guérison fut obtenue. Il s'agissait d'un *enfant de quatre mois* ayant présenté de l'œdème, de l'anasarque avec albuminurie, en même temps que des manifestations syphilitiques très nettes de la peau. Cet enfant fut soumis au traitement spécifique; au bout de trois semaines les urines étaient redevenues normales, l'anasarque avait disparu et l'éruption cutanée ne laissait plus de traces.

Quant à l'influence de la *syphilis héréditaire* tardive ([1]), elle était encore douteuse il y a quelques années, car elle reposait sur deux observations très discutables de Coupland où sont relevées les lésions des néphrites avec gros reins, et les affirmations de Mahomed, Ewart et Moore qui disaient avoir observé l'association de l'atrophie du rein rouge granuleux et contracté et de la dégénérescence amyloïde. Les observations de Lecorché et Talamon ([2]), celle de Hutchinson, citée par Chauffard, démontrent bien la réalité de l'atrophie rénale.

Cependant Bartels rapporte l'observation d'une jeune fille dont le père mourut syphilitique. La jeune malade atteinte d'anasarque et d'ascite depuis plusieurs mois avait des jambes beaucoup trop longues proportionnellement aux cuisses : *les deux tibias présentaient une forte courbure à convexité antérieure*, de sorte que leur bord antérieur faisait une très grande saillie sous la peau. Sous l'influence de l'iodure de potassium l'hydropisie et l'ascite disparurent, l'albumine persista. Trois ans plus tard, et malgré le traitement, les os du nez furent éliminés en partie, la surdité devint complète, puis les symptômes s'amendèrent et cinq ans après seulement, on ne trouva plus d'albumine dans l'urine, toutes les lésions se dissipèrent; la rate, volumineuse et débordant les fausses côtes au début du traitement, était de volume ordinaire et avait repris sa situation.

Nous avons observé un cas fort net d'hérédo-syphilis auquel nous avons déjà fait allusion (voir chap. XVII) chez une jeune fille qui avait un effondrement de

([1]) A. Fournier. *La syphilis héréditaire tardive*, 1886, et *Congrès de dermat. et syphil.*, 1889.
([2]) Lecorché et Talamon. *Traité de l'alb. et du mal de Bright*, 1888.

la cloison nasale et une forte albuminurie depuis plusieurs années. Elle dut faire plusieurs séjours à l'hôpital, en particulier aux Enfants-Malades, lors de sa première poussée d'albuminurie. Elle mourut au bout de plusieurs mois dans un état de cachexie extrême avec albuminurie persistante et œdème généralisé. Les reins étaient amyloïdes.

Bartels ajoute que la forme de la syphilis héréditaire que l'on connaît à Kiel sous le nom de *mal de Dithmarsch* produit souvent des ulcérations qui amènent des destructions étendues de la peau et des os et donnent assez souvent naissance à la dégénérescence amyloïde. L'observation qu'il cite où l'on retrouve la déformation si caractéristique des tibias en lame de sabre est considérée par lui comme un exemple de *dégénérescence amyloïde* de la rate et des reins terminée par guérison.

Chez l'adulte on doit passer en revue *les néphrites de la période secondaire*, la dégénérescence amyloïde et les gommes.

A. — *NÉPHRITES DE LA PÉRIODE SECONDAIRE*

Parmi les médecins qui ont pu suivre une néphrite développée au cours de la période secondaire de la syphilis, quelques-uns parlent d'une simple coïncidence et attribuent au froid ou à l'alcoolisme l'albuminurie dont les malades sont atteints. Chauffard cite deux observations où il a été possible de diagnostiquer dans la première : néphrite syphilitique provoquée par le froid et dans la seconde : néphrite *a frigore* chez un syphilitique. Dieulafoy sans nier absolument la néphrite *a frigore* incline à penser qu'un certain nombre de néphrites dénommées ainsi sont des néphrites syphilitiques précoces. Ce qu'il y a de saillant toutefois dans l'histoire de la néphrite syphilitique précoce, c'est l'impossibilité où l'on est, par l'interrogatoire le plus minutieux, de trouver un facteur étiologique différent de l'infection syphilitique elle-même. L'absence presque constante de toute autre cause autorise à considérer la maladie comme une expression symptomatique de la syphilis secondaire et à la traiter comme telle.

Le fait dominant, c'est l'apparition de la maladie au moment de l'éclosion et de la pleine efflorescence d'accidents secondaires. C'est généralement au bout de *deux mois et demi à trois mois et demi* que la néphrite apparaît. Cependant plusieurs faits démontrent que l'albuminurie peut survenir plus hâtivement, dès le deuxième mois, à peine la roséole est-elle effacée ou même en même temps qu'elle (néphrite syphilitique précoce).

Sur les vingt-trois observations dont parle Mauriac, huit fois le début s'est produit *deux mois* juste après l'accident primitif ; dans une seule observation, *quatre semaines* seulement après le chancre. Parmi les albuminuries tardives, l'une s'est développée au bout de trois ans, deux au trentième mois.

Pour les vingt-trois cas l'intervalle moyen entre l'accident primitif et l'apparition de la néphrite a été de six mois et demi. C'est évidemment là un chiffre trop élevé, celui que nous avons donné plus haut représente la moyenne. Parmi les albuminuries tardives, la plupart dépendent de la syphilis avancée et sont presque toujours l'indice d'une néphrite amyloïde.

Les symptômes apparaissent quelquefois d'une façon insidieuse, *sans prodromes*. Lorsque ceux-ci existent, ils se traduisent par un peu de malaise, de fatigue, une lassitude générale avec légère élévation de la température et douleurs lombaires ; presque toujours l'*œdème* apparaît en premier. D'abord léger, limité aux paupières ou à la face qu'il abandonne quelquefois, il envahit les jambes, le scrotum et bientôt tout le corps.

Dans une de nos observations, l'hydropisie fut à peu près générale d'emblée et survint sans cause appréciable, sans refroidissement. Dans une seconde, l'œdème occupa d'abord les membres inférieurs et monta progressivement pour envahir l'abdomen, les lombes et la partie supérieure du thorax. Jamais l'hydropisie ne disparut complètement, elle subit des oscillations assez nombreuses et, dans les derniers temps de la maladie, se compliqua d'épanchement dans le péritoine et dans les plèvres.

Les malades sont presque toujours bouffis, pâles, anémiques. Cette pâleur est la même que celle qui accompagne l'évolution des néphrites subaiguës, peut-être plus accentuée encore et dénote le mauvais état général de ces syphilitiques atteints d'accidents secondaires contre lesquels le traitement échoue lorsque la maladie présente une certaine gravité.

L'*albuminurie* est constante; elle se traduit par un chiffre d'*albumine très élevé*; dans presque toutes les observations, où le chiffre n'est pas indiqué, on relève que le coagulum par la chaleur était épais et abondant. Dans notre seconde observation, la quantité journalière fut souvent de 15 et même de 20 grammes par jour; cette quantité peut être dépassée, atteindre 36 grammes (Labadie-Lagrave). Dans les premiers temps les urines sont abondantes, puis peu à peu elles diminuent, deviennent rosées, sanguinolentes et troubles ; elles peuvent en l'espace de dix à quinze jours tomber de 1500 grammes à 1000 grammes pour osciller pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois autour de 500 à 600 grammes par jour. L'urée diminue progressivement, mais surtout à partir de l'époque où les fonctions digestives sont troublées et lorsque les malades mangent à peine. A l'inappétence se joignent assez fréquemment des nausées et des vomissements alimentaires ou bilieux. Dans ces dernières conditions, l'amaigrissement fait de rapides progrès.

Les observations relevées par Dieulafoy diffèrent un peu de celles que nous avons suivies. Elles ont été remarquables par la *brusquerie* du début, la *rapidité* avec laquelle les œdèmes se sont établis, bientôt complétés par des hydropisies multiples dans les plèvres et le péritoine. Dans toutes ces observations comme dans celle de Chauffard, le chiffre de l'albumine est très élevé, toujours supérieur à 10 grammes, pouvant dépasser 50 grammes par jour.

La marche de la maladie présente de grandes variétés, elle est généralement *continue dans les cas graves*. Son évolution est d'ailleurs rapide (cinq semaines environ), comme dans l'observation de Rigal et Juhel-Rénoy: parfois, au contraire, beaucoup plus lente, quatre mois (Brault). Dans ces deux observations, nous relevons un œdème progressif avec vomissements répétés, la céphalée, l'oppression et des signes manifestes d'affaiblissement du cœur vers la fin de la maladie. Il n'y eut pas de symptômes cérébraux.

Il en fut de même dans l'observation de Mauriac: le malade, à partir du quatrième mois de sa syphilis, resta infiltré pendant presque toute la durée de la néphrite; l'anasarque et l'épanchement pleural du côté gauche subirent des

phases d'augment et de retrait. Pendant les derniers jours on remarquait encore des groupes de syphilides papulo-squameuses sur les cuisses et le bas-ventre, l'œdème du tronc et des membres inférieurs était devenu énorme, il existait un enrouement très prononcé avec gêne de la respiration. Dans cette situation désespérée, le malade quitta l'hôpital et mourut probablement d'un œdème de la glotte au bout de trois mois de maladie.

Un malade d'Horteloup, atteint de néphrite au deuxième mois de sa syphilis, mourut au quarante-deuxième jour avec des phénomènes d'urémie gastro-intestinale et d'œdème généralisé; comme dans les cas précédents, l'anasarque augmenta vers la fin, de même que l'ascite. Le malade, somnolent depuis deux ou trois semaines, mourut dans le coma sans convulsions. Le fait de Rémy se rapproche des précédents. Dans plusieurs cas la mort fut occasionnée par un érysipèle (Perroud, Dieulafoy, Chantemesse).

En somme, toutes les observations sont concordantes : *apparition précoce*, *évolution rapide*, persistance de l'œdème pendant toute la durée, fréquence des épanchements séreux et des troubles gastro-intestinaux, rareté des phénomènes oculaires et de l'urémie cérébrale proprement dite. Cette marche est celle des néphrites subaiguës de l'adulte en particulier des néphrites dites *a frigore*, lorsque leur terminaison est fatale.

Le plus souvent l'évolution est toutefois différente, les symptômes graves disparaissent et la guérison survient. Cette amélioration peut se produire spontanément si l'atteinte portée sur le rein a été faible, mais dans les cas plus sévères elle ne survient qu'après l'administration du traitement spécifique. La guérison définitive s'établit à des périodes variables, cinq semaines (Horteloup); un mois (Wagner); cinq semaines (Négel); deux mois (Descoust, Chauffard); quatre mois (Cohadon, Bourcy); cinq mois (Lecorché et Talamon).

Dans d'autres circonstances, le traitement est mal toléré. L'état général paraît assez bon, les malades ne semblent pas menacés d'accidents immédiats, l'albuminurie n'en persiste pas moins pendant une période indéfinie. Mauriac cite le fait d'un homme de trente-trois ans atteint au huitième mois d'une syphilis d'albuminurie avec anasarque; à la suite d'une série d'améliorations et de rechutes, l'anasarque finit par disparaître, mais l'albumine persista. Au seizième mois de sa syphilis, c'est-à-dire au neuvième de la détermination rénale, le malade présentait encore une anasarque partielle et beaucoup d'albumine dans l'urine.

Dans un autre fait, la syphilis prit dès le début une allure grave; vers le trentième jour après l'apparition du chancre et dix-neuf jours avant la roséole, une périostose frontale se manifesta; vers le cinquième mois de cette syphilis, l'albuminurie et l'anasarque s'installèrent; à différentes reprises, la mort parut imminente par suite de l'abondance d'épanchements pleuraux et d'une ascite considérable. Ces accidents se reproduisirent jusqu'au neuvième mois, enfin l'anasarque disparut et la guérison sembla définitive; mais, au bout de quatre ans et demi, les urines contenaient encore de l'albumine. Des observations de ce genre sont assez nombreuses : les malades ont pu être suivis jusqu'au moment de leur convalescence pendant cinq mois (Négel); quatre mois (Perroud); deux mois (Burkmann); six mois (Dieulafoy); neuf mois (Barthélemy).

Diagnostic. — Le diagnostic de néphrite syphilitique ne doit être porté que si les symptômes d'albuminurie surviennent chez un malade en pleine période

secondaire ne présentant aucune tare du côté du rein. Il y a ceci de remarquable dans toutes les observations publiées, c'est que l'albumine apparut dans l'urine au moment où surgit la roséole ou une éruption papulo-squameuse.

Autre fait non moins important dans les cas graves : les manifestations cutanées et muqueuses de la syphilis secondaire sont tenaces, elles persistent jusque dans les derniers temps; ce sont, à proprement parler, des syphilides rebelles, sur l'évolution desquelles le traitement n'a aucune prise. Cependant, on a cité des néphrites développées dans le cours de syphilis bénignes.

On pourrait invoquer sans doute, pour expliquer l'apparition de l'albuminurie, l'influence de facteurs étrangers à la syphilis, de maladies infectieuses ou diathésiques; mais il est impossible, d'autre part, de ne pas tenir compte de cette coïncidence d'une syphilis en pleine évolution et de néphrites survenues au moment des manifestations les plus bruyantes de la maladie.

De sorte que pour la néphrite syphilitique dont les lésions, nous allons le dire, ne présentent rien qui rappelle les productions spécifiques de cette infection, on peut tenir le même raisonnement que pour la *myélite transverse*, développée à peu près dans les mêmes circonstances. S'il est vrai que les lésions médullaires puissent s'observer en dehors de la syphilis, on ne peut méconnaître, néanmoins, la fréquence remarquable de la syphilis dans les antécédents des malades atteints de cette grave affection du névraxe. Pour la néphrite, on doit dire de même que, si elle ne porte pas le cachet des lésions de la période secondaire et de la période tertiaire, elle résulte, à n'en pas douter, d'une association de causes dont la syphilis représente le facteur le plus important.

Ce qui prouve mieux que tout autre raisonnement cette prédominance de la maladie spécifique dans le développement de l'affection, c'est que dans mainte observation le traitement mercuriel, loin d'aggraver la néphrite, la fait rétrograder et souvent aussi disparaître.

Pronostic. — Le pronostic ne serait pas grave en général (Mauriac), opinion peut-être un peu trop optimiste, car, sur le nombre des observations connues, il existe une assez forte proportion de faits terminés par la mort, et d'autres où l'albuminurie, bien qu'atténuée, resta permanente. Ces derniers cas ne doivent pas être mis au compte d'une guérison, puisqu'ils peuvent, dans l'avenir, donner lieu à des accidents que l'on croyait à tout jamais éloignés. En cela, les néphrites syphilitiques prolongées se comportent comme celles qui relèvent d'une autre origine. Quoi qu'il en soit, la prolongation d'une albuminurie doit faire craindre de voir succéder à une néphrite partiellement guérie une dégénérescence amyloïde incurable.

Anatomie pathologique. — Sur le nombre des observations terminées par la mort, il en est peu que l'on puisse utiliser pour établir la forme anatomique de cette néphrite développée au cours de la période secondaire de la syphilis.

Dans l'observation de Mauriac, l'autopsie n'a pu être faite; dans celles de Rémy et Horteloup, l'examen histologique manque; celle de Drysdale ne contient aucun détail circonstancié. Horteloup, Perroud, Rémy signalent de gros reins blancs ou blanc rosé. Perroud est le seul qui dit avoir constaté au microscope des lésions épithéliales manifestes. Il faut joindre les observations plus récentes de Darier et Hudelo (1) et de Dieulafoy (2).

(1) Darier et Hudelo. *Semaine méd.*, 1895.
(2) Dieulafoy, *Path. int.*, 1901, p. 145.

Les deux observations que nous avons recueillies ont été complétées par l'examen histologique. Dans la première, le rein gauche pesait 290 grammes, le rein droit 225, les deux reins avaient une *teinte gris blanchâtre*; sur cette coloration se détachaient des étoiles veineuses et des pinceaux vasculaires, la capsule n'était pas adhérente. Les pyramides avaient une teinte rouge foncé contrastant avec le reste du parenchyme beaucoup plus pâle. La substance corticale, augmentée de volume, paraissait plus résistante que normalement.

Les lésions microscopiques les plus importantes portaient sur les glomérules et les artérioles. Les anses des vaisseaux glomérulaires présentaient un épaississement notable; il y avait également une abondante prolifération des cellules du revêtement externe des anses. Les cellules de la capsule de Bowmann étaient disposées sans ordre, mais tellement nombreuses et pressées les unes contre les autres, que leur forme était difficile à apprécier. Sur les préparations fixées par l'acide osmique, on constatait qu'un grand nombre de ces éléments renfermaient des granulations graisseuses.

Autour des capsules de Bowmann épaissies, des tractus de tissu conjonctif se répandaient dans la substance corticale en séparant les tubes atrophiés et rejoignaient des faisceaux de fibres en contact avec les artérioles. Un grand nombre d'entre elles présentaient des lésions d'endartérite. Les tubes contournés étaient à peine dilatés, les exsudations peu abondantes, les cellules avaient conservé leurs dimensions; presque toutes contenaient, dans leur partie basale, une notable quantité de graisse. Toutes ces lésions sont caractéristiques des néphrites subaiguës et surtout des glomérulo-néphrites.

Dans la seconde observation, les reins étaient volumineux, d'aspect *gris rouge sombre*. Le rein gauche pesait 270 grammes, le droit 250. A la coupe, tous deux étaient durs et résistants. La substance corticale était augmentée de volume, cette augmentation surtout sensible pour le rein gauche, dont les colonnes de Bertin paraissaient considérablement élargies.

Au microscope, les glomérules parurent volumineux, avec des lésions plus marquées sur l'appareil glomérulaire que sur la capsule de Bowmann. Dans la substance corticale, autour des artères et de place en place, entre les tubes, on voyait des traînées de cellules lymphatiques rejoignant des amas leucocytiques situés au-dessous de la capsule d'enveloppe; le tissu conjonctif de la pyramide était également infiltré de cellules et épaissi. Les tubes contournés, presque tous dilatés, contenaient des exsudats abondants; les cellules de revêtement, d'apparence à peu près normale dans certaines régions, se montraient ailleurs infiltrées de graisse, volumineuses, hydropiques et mortifiées en partie.

Les tubes contournés et les tubes collecteurs contenaient de larges cylindres cireux.

Il s'agissait donc encore d'une néphrite subaiguë un peu différente de la première, mais très caractéristique.

D'après ces deux faits, dont l'un évolua en *cinq à six semaines* et l'autre en *quatre mois*, il est permis de conclure que la néphrite développée au moment de la période secondaire de la syphilis offre les plus grandes analogies avec les néphrites *a frigore*, scarlatineuses et paludéennes décrites plus haut. Sans doute, il n'y a pas identité dans les lésions, ces néphrites ne sont comparables l'une à l'autre que par la généralisation des altérations dans les différentes parties du rein; plus spécialement encore, elles sont à rapprocher à cause de l'intensité des désordres au niveau du glomérule. Les lésions anatomiques tra-

duisent exactement la violence du processus morbide dans ces néphrites d'étiologie si variable.

Pour Darier et Hudelo ainsi que pour Dieulafoy, il y aurait prédominance des lésions épithéliales.

Quant à la *pathogénie* des lésions de la néphrite syphilitique secondaire, elle ne peut faire l'objet d'un exposé bien long. Sur ce point, les inconnues sont trop nombreuses, puisque le bacille syphilitique n'est pas isolé, et que les toxines se dérobent à nos procédés d'investigation. Il est indéniable que si la plupart des localisations anatomiques de la syphilis, accident primitif, plaques muqueuses, gommes, se présentent à notre examen avec des caractères objectifs et microscopiques que l'on peut dire spécifiques, d'autre part, la glomérulo-néphrite ne se distingue guère des altérations les plus communes rencontrées dans le rein sous l'influence de causes banales.

Cependant, les inflammations non spécifiques dues à la syphilis ne sont pas exceptionnelles; on peut rappeler, entre autres, l'*hépatite diffuse* qui accompagne les gommes du foie, les *artérites chroniques*, les *ostéites chroniques avec périostoses* et *exostoses*, certaines *myélites et méningo-myélites*, le *tabes dorsal*, etc., dont les caractères spécifiques ne sont appréciables ni à l'œil nu, ni au microscope. On ne peut méconnaître, cependant, le lien qui les unit à l'infection première. Ainsi doit-on penser, jusqu'à démonstration contraire, à propos des formes subaiguës de la syphilis rénale, que leurs relations avec la maladie d'origine sont suffisamment établies par l'exposé qui précède.

Négel va plus loin, et, dans la description des lésions de la syphilis invétérée, comprend : des *néphrites lointaines* rappelant par leur aspect le gros rein blanc sans dégénérescence amyloïde, des *reins atrophiés* et enfin *la dégénérescence amyloïde.* La démonstration de toutes ces formes semble faite aujourd'hui, ce qui s'explique d'ailleurs, la syphilis étant une maladie de longue durée procédant par attaques successives et pouvant réaliser les différentes formes anatomiques des néphrites chroniques.

En ce qui concerne les atrophies rénales, il est impossible de refuser à la syphilis la faculté de produire dans le rein des inflammations lentes avec diminution de volume de l'organe, alors que l'on observe des laryngo-trachéites chroniques avec sténose du larynx et de la trachée, sans compter les lésions artérielles, les anévrysmes et les altérations des centres nerveux.

D'après une statistique de Bamberger, sur 49 cas de *néphropathies syphilitiques tardives*, il y en avait 4 de néphrite aiguë, 29 de néphrite parenchymateuse avec gros rein blanc et 16 de néphrite chronique atrophique. Sur 65 cas de lésions syphilitiques avec examen microscopique, Wagner a trouvé 8 cas de mal de Bright aigu, 4 de mal de Bright chronique avec gros reins blancs, 8 de petit rein granuleux atrophique. Dans les autres cas, la néphrite atrophique était limitée à un seul rein, tandis que l'autre était hypertrophié et envahi par la dégénérescence amyloïde. Wagner cite également 33 observations de dégénérescence amyloïde des reins et 3 cas de gommes.

Dans 2 cas de syphilose des reins, A. Key a constaté que la sclérose atrophique n'occupait que la partie inférieure des reins et qu'elle coexistait avec des gommes du cœur compliquées d'hypertrophie et de dilatation des ventricules. Weigert a publié 2 faits d'atrophie unilatérale du rein chez les syphili-

tiques. Lancereaux, sur 20 cas de syphilis viscérale, relève 4 fois la néphrite interstitielle associée deux fois à la dégénérescence amyloïde, 1 fois des gommes multiples et plusieurs fois des cicatrices profondes sous-capsulaires.

Nous sommes insuffisamment renseignés sur toutes ses variétés et sur l'apparition de néphrites aiguës ou subaiguës simples à *une époque reculée* de la syphilis. Il est donc difficile de se prononcer sur les statistiques de Bamberger et de Wagner. Cependant l'action de la syphilis est, aux différentes périodes de son évolution, tellement variée qu'il est impossible de ne pas accepter, avec les auteurs précédents, la réalité de néphrites syphilitiques chroniques avec atrophie des reins et alliance possible de toutes ces formes, surtout des atrophies avec la dégénérescence amyloïde confirmées d'ailleurs par les observations de Lecorché et Talamon, Hutchinson, Dieulafoy et les nôtres.

B. — *DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE*

La dégénérescence amyloïde associée ou non à l'atrophie des reins est une des manifestations les plus communes de la syphilis sur le rein. Rosenstein, sur 120 cas de cette altération spéciale, rencontre 34 fois l'influence prédominante de la maladie vénérienne; Wagner, sur 265 cas, relève 36 fois les antécédents syphilitiques; ce chiffre est relativement faible, surtout si l'on défalque de ces 36 cas 8 cas où la tuberculose pulmonaire était associée. En faisant la statistique inverse, il est certain que la proportion serait beaucoup plus élevée, c'est-à-dire que, sur 100 cas de néphrites survenues dans les périodes les plus reculées de la syphilis, la dégénérescence amyloïde serait représentée par un chiffre considérable.

Les premières observations de Rayer appartiennent certainement à ce groupe. Il est une circonstance, dit cet auteur, sur laquelle je veux appeler l'attention : « c'est que, dans presque tous les cas, sinon dans tous les cas de néphrite albumineuse chronique que j'ai observés chez des malades atteints de syphilis constitutionnelle, le foie était altéré.... Lorsque l'altération du foie existe chez les syphilitiques *sans complication rénale*, l'urine est ordinairement rare, d'un rouge foncé; elle dépose un *sédiment briqueté* lors même qu'il y a ascite. Dans les cas de complication de ces affections du foie avec la néphrite albumineuse chronique, l'urine, tout au contraire, est *citrine*, plus ou moins chargée d'albumine et n'offre pas de sédiment rouge briqueté. Je connais peu de maladies qui offrent aussi peu de chances de guérison que ces cas complexes; *ces complications de la syphilis invétérée avec les altérations du foie et des reins sont presque toujours incurables*. Cependant, j'ai été assez heureux pour améliorer la constitution détériorée d'un malade de notre hôpital qui se trouvait dans une semblable condition, et chez lequel l'urine est devenue de moins en moins albumineuse, après deux mois d'un traitement qui a consisté dans l'usage de la tisane de Feltz, des pilules de Sédillot et de l'extrait gommeux d'opium. »

Toutes ces propositions sont d'une étonnante justesse et l'on peut chaque jour en vérifier l'exactitude; dans la première observation de Rayer, les reins étaient atrophiés, et peut-être y avait-il coïncidence d'une néphrite saturnine, car la malade était employée à la fabrication des caractères d'imprimerie, mais

la description des lésions de son foie comme celle de la rate et du foie des deux autres malades se rapporte assez bien à la description de la dégénérescence amyloïde. Mauriac accepte aussi, au point de vue du diagnostic, l'importance de lésions simultanées du foie et des reins.

Cette coïncidence est en effet des plus fréquentes. Tantôt la lésion du foie reste silencieuse et n'est vérifiée qu'à l'autopsie; dans ce cas on trouve un foie amyloïde, ou un foie ficelé, tantôt il existe pendant la vie des signes manifestes d'hépatite chronique.

Dans une de nos observations, on vit se développer, chez une femme de 48 ans, une albuminurie, avec œdème des extrémités, gagnant progressivement les hypocondres, en même temps que le foie devenait douloureux. A plusieurs reprises un fort épanchement ascitique nécessita la paracentèse abdominale, et pendant toute la durée de la maladie une teinte subictérique colora les téguments. A l'autopsie, le foie, diminué de volume, pesait 920 grammes et présentait de nombreuses fissures qui le décomposaient en plusieurs lobes. Dans l'épaisseur du tissu fibreux intra-hépatique existaient des gommes, les unes presque cicatrisées, les autres volumineuses, confluentes, en pleine évolution. L'altération dominante du foie était une hépatite diffuse ancienne avec infiltration amyloïde des vaisseaux de fort calibre. Les reins, de dimension normale, du poids de 165 et 170 grammes, avaient subi la dégénérescence cireuse au niveau de presque tous les glomérules. Le diagnostic de syphilis avec hépatite syphilitique et dégénérescence amyloïde des reins fut posé malgré l'absence de tout renseignement, et les dénégations les plus formelles de cette femme.

Chez un autre malade, âgé de 58 ans, polyurique et albuminurique, chez lequel la quantité des urines variait de 1700 à plus de 5000 grammes et l'albumine de 10 à 30 grammes dans les vingt-quatre heures, la dégénérescence amyloïde du rein ne pouvait faire aucun doute, car les antécédents syphilitiques étaient au complet, bien que remontant à vingt ans en arrière. L'abondance et le caractère des urines étaient bien en rapport avec cette hypothèse. Le foie était fissuré, lbeaucoup de vaisseaux avaient subi l'infiltration amyloïde; les deux reins, égèrement diminués de volume, étaient très amyloïdes.

Une troisième observation concernait une femme de 54 ans, qui, 14 ans auparavant, avait eu des accidents syphilitiques avec élimination des os du nez et perforation du voile du palais. A différentes époques, le traitement ioduré avait été institué. Au moment de son entrée à l'hôpital, l'anasarque était complète, les urines abondantes, et pendant six semaines que dura la dernière phase de cette maladie elles n'atteignirent jamais 900 grammes dans les 24 heures. Souvent il n'y eut que 300 et même 200 grammes d'urine. Le chiffre de l'urée fut une seule fois de 10 gr. 07 et descendit à 5 gr. 55 et même à 2 grammes; certains jours les urines manquèrent. Vers la fin de cette affection rénale, malgré la persistance de la diarrhée, l'anasarque augmenta, l'œdème gagna le haut du tronc, la face et les paupières étaient tellement bouffies que les yeux ne pouvaient s'ouvrir. Le larynx fut envahi à son tour, mais, bientôt après, l'œdème diminua, tout danger d'asphyxie fut momentanément écarté; plus tard, la respiration prit le rythme de Cheyne-Stokes; la malade, toujours somnolente, tomba dans le coma et mourut sans convulsions.

Le foie était volumineux, couvert de cicatrices et de dépressions sur ses deux faces, le bord antérieur était complètement déformé par des incisures.

L'organe était dur à la coupe, les bandes de tissu conjonctif pénétraient profondément dans son intérieur, quelques-unes contenaient d'anciennes gommes et des vaisseaux amyloïdes. Dans les reins de volume et de poids presque normal (160 et 170 grammes), pâles, blanchâtres, assez résistants, tous les glomérules étaient amyloïdes. Le cœur volumineux pesait 405 grammes, les parois du ventricule gauche avaient plus de deux centimètres et demi d'épaisseur. Quelques vaisseaux de la paroi cardiaque étaient également amyloïdes.

Dans une seule de ces observations, les lésions du foie pouvaient être soupçonnées; dans les deux autres, elles n'ont été reconnues qu'à l'autopsie, mais dans toutes trois la lésion hépatique dominante n'était pas la dégénérescence amyloïde disséminée dans les espaces et sur les vaisseaux, mais la déformation caractéristique de l'organe avec cicatrices, fissures profondes et traces d'anciennes gommes. Ces trois observations confirment la loi établie par Rayer sur la valeur des lésions simultanées du foie et du rein. Elles sont surtout importantes parce que dans les trois cas envisagés elles indiquent l'action prolongée d'une syphilis grave, et permettent de rattacher à cette maladie la dégénérescence amyloïde du rein.

Par contre, nous ne sommes pas en mesure de dire dans quelle proportion *la transformation cireuse du rein et du foie peut se produire sans trace aucune d'inflammations syphilitiques anciennes*; il en existe cependant des exemples très nets cités par Négel, Lecorché et Talamon.

On doit remarquer dans la troisième observation la terminaison peu commune de la dégénérescence amyloïde par urémie en même temps que par hypertrophie du cœur sans que toutefois les reins fussent nettement atrophiés.

La *diminution de volume des reins* observée par Wagner, Bamberger, Lancereaux, Mauriac, Négel, Brault peut s'expliquer de deux façons, ou par l'atrophie antérieure du rein, compliquée de dégénérescence amyloïde (c'est une pareille interprétation que l'on peut donner à la première observation de Rayer), ou par le développement simultané d'une néphrite diffuse et d'une dégénérescence amyloïde, ainsi qu'on voit évoluer l'hépatite diffuse de même origine.

Dans la première hypothèse, on invoquera la coexistence de plusieurs maladies dont l'action combinée ou successive peut expliquer la physionomie particulière des lésions : ainsi *saturnisme* et *syphilis*, *alcoolisme* et *syphilis*, *goutte* et *syphilis*, etc.; dans la seconde, il suffira de se rappeler que les inflammations chroniques d'origine syphilitique peuvent être la cause de l'*hypertrophie* ou de l'*atrophie du foie* avec ou sans cicatrices, avec ou sans gommes, avec ou sans dégénérescence amyloïde. Cette explication nous paraît la plus vraisemblable.

On rencontre parfois des lésions dont la pathogénie est encore plus obscure; nous avons cité autrefois la possibilité d'une atrophie très prononcée des reins dont le poids était de 30 et 35 grammes avec dégénérescence amyloïde des glomérules, des vaisseaux et transformation microkystique des tubes qui subsistaient. Ces lésions s'étaient développées chez une femme atteinte de syphilis invétérée.

Dans les observations précédentes, la mort survint malgré l'administration du traitement ioduré à haute dose. Mais, ainsi que le fait remarquer Mauriac, toutes les néphropathies tardives, bien que fort graves, n'entraînent pas fata-

lement la mort. Un malade de Cadiat, qui, vingt ans auparavant, avait eu la syphilis, contracta une néphrite qui fut attribuée à un refroidissement. L'anasarque fut complète pendant plusieurs semaines et l'état général très grave. Après quelque temps d'un traitement ioduré, l'albuminurie diminua sensiblement et, quinze mois après le début de cette affection, la guérison était complète. L'iodure peut ainsi triompher de plusieurs récidives d'albuminurie (Dérignac, Lancereaux, Dieulafoy).

Dans les cas même où il a tout d'abord réussi, le traitement ioduré peut définitivement échouer, soit que la syphilis devienne incurable, ou que l'alcoolisme antérieur mette obstacle à l'efficacité de l'iodure (Mauriac, Lacombe). Dans les formes cachectiques compliquées de syphiloses hépatique, splénique, intestinale, on doit instituer un traitement énergique. Mauriac dit avoir vu des syphiloses abdominales guérir sous l'influence de l'iodure chez des malades que l'on croyait atteints de cancer.

L'observation de *syphilis héréditaire* rapportée plus haut et due à Bartels démontre amplement l'efficacité d'un traitement poursuivi.

Sans doute, au point de vue du diagnostic, l'augmentation de volume du foie et de la rate compliquée d'albuminurie n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic de dégénérescence amyloïde, mais, si les antécédents syphilitiques sont certains, aucune hésitation n'est possible. Lorsque le diagnostic est douteux, le traitement doit être également institué. En effet, si l'albuminurie de la période secondaire de la syphilis peut, ainsi que l'admet Mauriac, disparaître sans traitement, il n'y a pas d'exemple que les déterminations rénales de la syphilis invétérée puissent rétrocéder sans intervention thérapeutique. Le pronostic est donc toujours grave.

C. — *GOMMES*

Nous ne citons ici les gommes du rein que pour mémoire, car leur importance au point de vue clinique est à peu près nulle. Jamais on ne les trouve isolées dans cet organe, elles coïncident presque toujours avec des lésions de néphrite et de dégénérescence amyloïde. Des productions gommeuses s'observent en même temps dans le foie.

Elles occupent, soit la substance corticale (Cornil), soit les pyramides, rarement ces deux parties simultanément. Elles sont généralement très peu nombreuses, de la grosseur d'un gros pois ou d'une noisette. Exceptionnellement, on les a trouvées, comme les tubercules, de toutes dimensions depuis la grosseur d'une tête d'épingle. Elles sont nettement limitées, entourées d'une zone blanc grisâtre quelquefois très vasculaire. Le centre de ces gommes est d'une grande sécheresse et formé d'un tissu fibreux résistant. Cornil [1] en a signalé jusqu'à vingt dans le même organe; Axel Key, cité par Négel, en aurait compté jusqu'à soixante; Virchow, Beer, Borde, Wagner, Cornil, ont également observé des gommes suppurées.

Traitement. — Le traitement diffère suivant la variété de néphrite en observation. Les néphrites de la période secondaire, néphrites précoces, doivent être traitées au moyen des préparations hydrargyriques.

(1) V. Cornil. *Leçons sur la syphilis*, 1879.

On doit procéder, dans l'administration des mercuriaux, avec une certaine prudence. Il convient, en effet, de tâter la susceptibilité de chaque malade et de mesurer aussi exactement que possible la perméabilité rénale. Par un traitement d'assaut institué sans mesure, on risquerait de déterminer une stomatite mercurielle sérieuse et interminable. Dans la thèse de Descoust, dans le travail de Négel, on trouve des observations très démonstratives où la guérison n'a été obtenue que par l'emploi des préparations mercurielles. Mauriac, Labadie-Lagrave, Horteloup, Wickham, Barthélemy, Fournier, Martinet, Cohadon, Chauffard, Dieulafoy, ont signalé des faits du même ordre. Les craintes de Senator et de Hardy ne paraissent donc nullement justifiées.

On peut être obligé de suspendre l'usage du mercure (observations de Perroud, Descoust); la suspension est toujours nécessitée, soit par une intolérance gastrique, soit par une stomatite mercurielle assez violente. Lorsque cette complication a pris fin, il arrive fréquemment que de nouvelles doses sont administrées sans inconvénient.

Il y a quelques années, Lecorché et Talamon [1] ont publié l'observation d'un malade atteint au huitième mois de la syphilis d'une néphrite avec anasarque et albuminurie abondante atteignant jusqu'à 19 grammes par litre. La médication antiphlogistique et le régime lacté échouèrent, l'albumine augmenta. Le malade fut alors soumis au traitement mercuriel (4 grammes d'onguent napolitain par jour en frictions), l'alimentation ordinaire fut autorisée. Pendant quatre mois, la même dose de mercure fut maintenue. A partir de ce moment, l'œdème diminua et le taux de l'albumine baissa progressivement. Au commencement du quatrième mois, on essaya d'interrompre les frictions, l'albumine remonta de 1 gr. 70 à 6 et 9 grammes par litre. Le traitement mercuriel fut de nouveau repris, et, vers la fin du cinquième mois, la guérison était complète; elle ne s'est pas démentie pendant les trois ans que le malade a été tenu en observation.

Ce fait est très probant parce que des examens successifs permirent de constater l'absence d'albuminurie, l'élimination suffisante des matériaux extractifs, et le retrait progressif du cœur, qui, pendant les premières phases de la néphrite, avait paru notablement dilaté.

Lecorché et Talamon préfèrent les frictions aux préparations mercurielles prises à l'intérieur. Dans l'observation de Descoust où la néphrite eut dès les premiers jours un caractère grave, la guérison ne fut également obtenue que par l'usage des frictions.

Mauriac redoute cette forme d'administration du mercure et pense que, dans presque tous les cas, l'iodure de potassium est le médicament qui convient le mieux. Il faudrait l'administrer à haute dose, à moins que l'état des fonctions digestives n'y mette obstacle. Nous croyons que dans le traitement des néphrites précoces, l'iodure est sinon nuisible, tout au moins insuffisant et qu'il y faut ajouter le mercure.

Le *traitement ioduré* est au contraire celui qui convient aux néphrites tardives de la syphilis, compliquées en général de dégénérescence amyloïde. L'iodure de potassium, le sirop iodo-tannique, la teinture d'iode de dix à trente gouttes par jour sont beaucoup plus actifs que l'iodure de sodium contre

[1] LECORCHÉ et TALAMON. Syphilis brightique précoce. *Médecine moderne*, septembre 1891.

les manifestations syphilitiques tertiaires, les gommes, les inflammations avec induration et atrophie des organes, les infiltrations amyloïdes. L'emploi de ces médicaments peut être poursuivi pendant des mois, sans aucun inconvénient pour les malades.

Des observations très précises de Cadiat, Mauriac, Bartels, Fournier, Négel, Barthélemy, démontrent les effets vraiment remarquables de l'iodure qui peut enrayer, améliorer, guérir même des malades considérés comme perdus. Pour les formes tardives des néphrites, ainsi que pour les hépatites chroniques, on peut être obligé d'instituer cette médication à haute dose. Sans que le diagnostic étiologique soit nettement établi, l'amélioration consécutive à l'emploi de l'iodure de potassium permet seule quelquefois d'affirmer l'origine syphilitique de la néphropathie. On ne doit renoncer au bénéfice de l'iodure que si les troubles intestinaux s'y opposent. En cas d'urémie, l'usage doit en être suspendu ; une fois l'attaque passée, on n'y aura recours qu'après s'être assuré que le rein fonctionne normalement.

Ultérieurement les malades pourront profiter d'un traitement reconstituant ferrugineux ou phosphaté et de la cure hydro-thermale, eaux chlorurées sodiques fortes et eaux sulfureuses dont l'indication s'adresse à toutes les cachexies rénales (voir chap. XV et XVII).

CHAPITRE XX

CANCER DU REIN

Les observations de cancer du rein antérieures à la publication de l'ouvrage de Rayer sont peu nombreuses et n'offrent la plupart qu'un médiocre intérêt. Rayer met en doute la valeur des faits rapportés par Sennert et les observations de Seger et Th. Bonet contenues dans le livre de Chopart.

La première relation indiscutable est due à Miriel (1810) ; elle concerne une femme de trente-cinq ans qui se présenta à l'hôpital de Brest pour y faire ses couches. Après une exploration méthodique, on reconnut qu'elle n'était pas enceinte ; elle mourut d'ailleurs le lendemain. On trouva une volumineuse tumeur du rein droit du poids de six livres et demie. Sur une section, cette tumeur offrait une certaine analogie avec la substance cérébrale.

Carraud, dans sa dissertation sur *la néphrite* (1815), publie une observation démontrant que le cancer du rein droit peut être confondu avec une maladie du foie ; Renauldin fait voir que le cancer du rein gauche peut simuler une tumeur de la rate.

Des publications dont les plus importantes sont dues à Chomel, Béclard, Bouillaud, Cruveilhier, Rostan, établirent que le cancer du rein n'est pas une affection exceptionnelle. Gintrac, le premier, signale l'envahissement de la veine cave inférieure et de la veine azygos par la matière encéphaloïde.

Les vingt observations rassemblées par Rayer, démontrent que la maladie s'observe surtout chez les personnes âgées. Cependant, Houssard parle d'une femme de vingt-huit ans, Bennett d'un enfant de quatre ans, et T. Rance d'une

fillette de dix-sept mois ; chez elle les deux reins étaient envahis, une hématurie apparut au moment où la tumeur fut constatée dans le second rein.

En comparant les observations précédentes à celles qu'il avait recueillies, Rayer les partage en trois groupes. Le *premier* comprend les faits où le rein, n'étant pas augmenté de volume, est néanmoins le siège de productions cancéreuses, l'hématurie ne se montre à aucune période de l'affection, en somme, le cancer est *latent*. Dans le *deuxième* groupe se trouvent les cancers caractérisés par des *douleurs* rénales et des *hématuries* habituelles sans augmentation notable de volume du rein ; le *troisième* rassemble les observations où la *tumeur rénale* est facilement appréciable au toucher et l'*hématurie* manifeste.

A propos des observations du deuxième groupe, Rayer ajoute qu'elles sont plus souvent soupçonnées que reconnues pendant la vie, et plus loin, dans le cours de la description, énumère des observations de cancer du rein avec *tumeur rénale* et *sans hématurie*.

Son exposé comprend donc les quatre principales formes cliniques reconnues aujourd'hui :

1° Cancer avec tumeur et hématurie;
2° Cancer avec tumeur sans hématurie ;
3° Cancer avec hématurie sans tumeur;
4° Cancer latent.

Nous reviendrons sur ces divisions et sur les formes exceptionnelles des néoplasmes du rein.

Anatomie pathologique. — Le cancer primitif du rein est presque toujours *unilatéral*; on l'observe par exception des deux côtés, mais on a souvent la preuve que les noyaux trouvés dans l'un des reins sont des tumeurs secondaires ou erratiques.

Comme exemple de tumeur unilatérale, il suffira de citer les statistiques suivantes : sur 41 cas, 36 fois un seul rein était pris (Monti); sur 67 cas, 60 fois la tumeur existait d'un seul côté (Roberts); sur 19 faits, 15 fois le cancer était limité à un seul rein (Dickinson).

Voici qui est plus probant : sur 72 observations dans lesquelles le siège de la lésion est indiqué, Guillet trouve que 65 fois la lésion est unilatérale, 7 fois seulement on la rencontre des deux côtés. Dans ces 7 derniers faits il s'agit, d'après l'auteur, d'envahissement consécutif de l'un des reins par quelques blocs cancéreux. La règle est donc presque absolue.

Tandis que Dickinson et Ebstein observent une plus grande fréquence du cancer du rein à droite, 11 sur 12 et 31 sur 54, Roberts et Guillet trouvent à peu près la même proportion : sur 65 cas, 34 à droite et 31 à gauche. C'est d'ailleurs un point qui paraît de minime importance (Guillet) [1].

Comme dans tous les organes, le *volume* et le *poids* des tumeurs sont des plus variables; il est fréquent de trouver le rein deux ou trois fois plus volumineux que normalement; quelquefois, cependant, il est à peine hypertrophié. Par exception il atteint des dimensions telles que la tumeur remplit presque entièrement la cavité abdominale.

[1] E. GUILLET. *Des tumeurs malignes du rein*. Thèse de Paris, 1888.

D'après Guillet, les énormes néoplasmes du rein s'observent surtout chez les enfants. Le fait est exact. Mais, ainsi que la remarque en a été faite, le *sarcome* est beaucoup plus fréquent dans le premier âge que le cancer. Sur 16 cas de tumeurs chez des enfants, le poids moyen était de 8 livres et demie ; sur 15 cas observés chez des adultes, de 9 livres et demie (Roberts). Le poids de 10 et 15 livres est déjà rare, et par conséquent ceux de 31 livres (Dickinson), de 50 livres (Elliot), tout à fait exceptionnels. Il est encore plus insolite de trouver le rein diminué de volume et parfois squirrheux, comme nous l'avons observé.

La *forme* du rein peut être assez modifiée pour que l'organe soit méconnaissable. Habituellement il n'en est pas ainsi : l'aspect général du rein est conservé, ses dimensions seules varient. Dans les volumineux cancers, et surtout dans les sarcomes, on est parfois obligé de suivre l'uretère, presque toujours dévié, pour s'assurer qu'il pénètre bien dans la tumeur et que celle-ci s'est développée primitivement dans le rein.

Au début, et à la période d'état des épithéliomas rénaux, *l'une des extrémités est presque toujours indemne*. Dans l'autre, la tumeur forme des bosselures appréciables dès le premier examen; l'extrémité supérieure paraît plus souvent atteinte que l'inférieure. Le début *par la région moyenne* au niveau de la substance corticale ou de ses prolongements (colonnes de Bertin) se rencontre aussi. Cette disposition explique l'envahissement rapide du bassinet et de tous les organes contenus dans le hile, en particulier des veines.

Née dans une des extrémités du rein, la tumeur se développe de proche en proche, tout en respectant la capsule, au moins dans la plupart des faits. L'enveloppe fibreuse, quelquefois épaissie, mais plus mince par places, semble toutefois assez résistante pour arrêter l'expansion de la tumeur au dehors. Aussi, dans les observations où l'affection s'est déroulée en plusieurs années, trouve-t-on décrite une masse cancéreuse paraissant enkystée dans la capsule distendue. Les plus gros bourgeons cancéreux font une saillie appréciable que le doigt déprime avec la plus grande facilité, et qui donne la sensation de fausse fluctuation.

Dans les grosses tumeurs, la partie saine du rein est souvent réduite à une pyramide ou deux, quelquefois à un très petit fragment reconnaissable à sa coloration rouge. Si, en présence d'un volumineux néoplasme occupant la région lombaire, mais sans forme déterminée, on avait quelque doute sur son origine, il suffirait d'examiner au microscope l'un des points épaissis de la membrane d'enveloppe, on y trouverait des glomérules atrophiés et des tubes encore reconnaissables à leur contour.

Il est souvent impossible de dire, à l'examen de reins complètement transformés en cancer, quel a été *le point de départ* de la tumeur. En effet, sur une section faite du bord convexe vers le hile, et parallèlement aux deux faces, on ne retrouve souvent aucun vestige du bassinet, complètement envahi, ou de l'origine de l'uretère, souvent oblitéré.

Mais de nombreuses observations montrent, au contraire, en même temps que le développement sous-cortical du carcinome, l'envahissement secondaire des voies d'excrétion. Au niveau des calices, on observe parfois des *prolongements cancéreux* ayant perforé la muqueuse et *faisant pleine saillie dans le bassinet*; c'est là, à n'en pas douter, une des conditions les plus favorables à la production d'une hématurie, puisque la tumeur est, par plusieurs de ces points,

directement en rapport avec la partie supérieure de l'uretère encore libre. Nous avons vu pareille disposition : on en trouvera des exemples très nets dans la littérature médicale (Peter et Neumann, Doe, Porter, Colleville, Siredey, Croft, Brodeur, etc.).

L'*écoulement du sang* peut également se faire dans la masse des noyaux cancéreux intra-rénaux et de là gagner les canaux collecteurs. Toutefois la condition nécessaire et suffisante à l'apparition du sang dans les urines réside dans la libre communication de la tumeur avec l'uretère. L'anatomie est bien ici d'accord avec la clinique, qui signale la disparition ou tout au moins la rareté des hématuries à mesure que la maladie progresse. C'est qu'en effet le cancer du rein se développe à partir d'une certaine période en dehors des voies d'excrétion après les avoir totalement obstruées, comprimées ou détruites. Le cancer peut aussi, en comprimant l'uretère, modifier ses rapports, et parfois en déterminer l'atrophie ; des caillots et des concrétions de consistance diverse peuvent s'accumuler au-dessus de l'obstacle et contribuer à rendre l'oblitération irrémédiable. Dans un certain nombre de cas, on voit l'uretère transformé en tube rigide, comme dans la pyélonéphrite tuberculeuse.

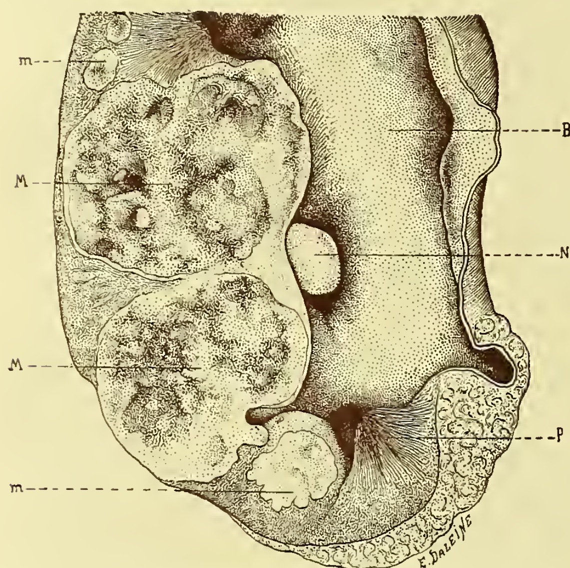


Fig. 45. — Extrémité inférieure d'un rein cancéreux destinée à montrer les rapports des noyaux avec le bassinet. Le rein a été sectionné du bord convexe vers le hile parallèlement à ses deux faces.

B, bassinet élargi ouvert dans sa longueur.

N, prolongement cancéreux très friable faisant saillie dans le bassinet après l'avoir perforé.

M, *M*, masses cancéreuses de grandes dimensions situées en pleine substance rénale.

m, *m*, masses plus petites.

p, pyramide normale. Il en existe une autre à la partie supérieure de la figure dont la base est en contact avec les deux petits nodules cancéreux, *m*, *m*.

Le début de l'épithélioma par *la surface interne du bassinet* est démontré par les observations de Rayer, Lebert, Lancereaux, Murchison, etc.

Albarran (¹) a fait récemment une étude des tumeurs du bassinet parmi lesquelles il distingue des néoplasmes épithéliaux et des néoplasmes mésodermiques. Les néoplasmes épithéliaux comprennent : 1° les papillomes simples; 2° les épithéliomes papillaires; 3° les épithéliomas non papillaires, sessiles ou pariétaux.

De ces trois variétés de tumeurs épithéliales les secondes peuvent se généraliser, les troisièmes se généralisent presque toujours, 7 fois sur 12. Albarran discute la fréquence de la transformation des épithéliomas papillaires en tumeurs envahissantes et donne à titre d'exemple son observation XVIII. Nous

(¹) Albarran. Néoplasmes primitifs du bassinet et de l'uretère. *Ann. des mal. des org. gén. ur.* 1900.

avons eu l'occasion d'examiner un fait analogue [1]. Les bourgeons étaient plus nombreux encore et l'infiltration sous-jacente du rein extrêmement prononcée.

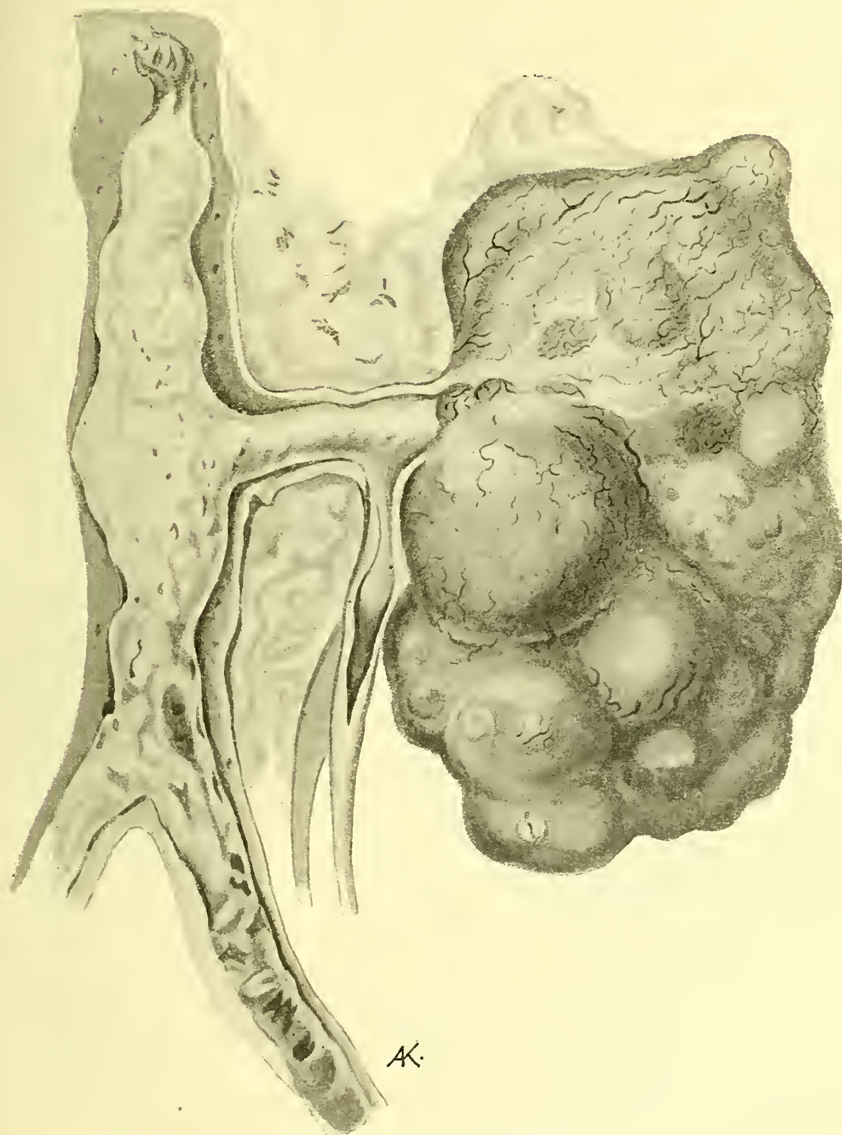


Fig. 44. — Cancer du rein gauche.
(Figure *réduite de moitié* d'après la planche XLVII de l'atlas de Rayer.)

La veine cave inférieure, les veines iliaques primitives, la veine rénale gauche, la veine ovarique du même côté sont représentées ouvertes.

Un énorme caillot, dur, solide, rouge à son extrémité supérieure et décoloré dans presque tout le reste de son étendue, remplissait la veine cave, se prolongeait dans la veine rénale dont il occupait toute la cavité et s'étendait même dans la veine ovarique qui avait une dimension considérable. Dans ce caillot, la fibrine décolorée, généralement d'un aspect gris jaunâtre, offrait çà et là quelques points rouges et d'autres d'un blanc laiteux.

On peut considérer comme problématique, au contraire, le point de départ du cancer dans le tissu cellulaire situé entre le bassinet et le rein (Dickinson);

[1] Loeper et Chifolliau. *Soc. anat.*, 1900.

dans le tissu conjonctif sous-capsulaire (Dickinson, Day) ; ou dans la capsule elle-même (K. Thornton). La confusion si fréquemment faite entre le cancer et le sarcome permet de n'attribuer qu'une minime importance à ces observations.

Albarran a réuni 7 cas de néoplasmes mésodermiques dont 4 sarcomes contenant des fibres musculaires striées, un myxome, un angiosarcome et un endothéliome.

Les *rapports* que la tumeur affecte avec le *hile du rein* et les vaisseaux qui y pénètrent ou en sortent sont des plus importants. Les artères résistent longtemps à la marche envahissante du cancer, les veines sont au contraire très fréquemment atteintes. C'est ordinairement à une époque assez avancée de la maladie qu'elles présentent des lésions importantes, mais elles peuvent être envahies prématurément si l'épithélioma du rein prend son origine dans une région rapprochée du hile. Nous avons observé *trois faits* répondant à cette dernière variété, la veine rénale était soulevée par des bourgeons cancéreux dont les uns avaient déjà perforé la paroi, les autres se voyaient par transparence à travers les tuniques amincies, dans un de ces faits la veine était complètement envahie, le *cancer du rein avait à peine le volume d'une grosse noix*. Cette disposition explique les infections rapides par la voie sanguine.

Lorsque le cancer du rein a pris un développement plus considérable, les bourgeons cancéreux se prolongent beaucoup plus loin. De la veine rénale ils pénètrent dans la veine cave inférieure (Rayer, Laboulbène, Turner) et, s'ils présentent une résistance suffisante, remontent ainsi sans se rompre jusqu'à l'oreillette qu'ils remplissent en partie (Coyne et Troisier, Osler). La tumeur, au lieu d'envahir les vaisseaux, peut simplement les comprimer ; de simples *caillots fibrineux* occupent la veine rénale et se prolongent dans la veine cave au-dessus et au-dessous de l'embouchure de la veine émulgente à une distance très variable suivant les cas (Lépine, Quénu) ; l'oreillette a pu être envahie (Fortherby). Ces coagulations passent généralement inaperçues pendant la vie (Leudet) ou donnent lieu à un léger œdème des membres inférieurs et de la paroi abdominale avec inversion du cours du sang dans les veines (Lépine).

Les *ganglions lymphatiques* situés dans le hile sont le plus souvent dégénérés. Ils forment parfois une véritable chaîne ganglionnaire qui s'étend le long de la colonne vertébrale (Guillet). Il n'est pas rare, au cours des néphrectomies, de reconnaître, une fois le rein enlevé, la présence de ces ganglions, alors que la tumeur semblait se présenter dans les meilleures conditions opératoires par son volume peu considérable et sa mobilité. Quelquefois cependant les ganglions passent inaperçus et la récidive se produit assez vite. Les rapports de la tumeur avec les ganglions et les gros vaisseaux sont surtout intimes du côté droit, au point que la veine cave peut être blessée dans l'opération (Lucke). Les adhérences sont parfois si serrées qu'il faut poser une ligature sur le néoplasme (Witehead), et se trouver réduit à ne faire qu'une opération partielle.

Quand on sectionne un rein cancéreux, on trouve le plus habituellement une tumeur molle présentant la consistance et l'aspect des tumeurs encéphaloïdes. La densité du tissu morbide n'est pas homogène, beaucoup de points sont infiltrés de sérosité claire ou sanguinolente, d'où la fausse fluctuation si fréquemment observée au niveau de ces néoplasmes aussitôt après leur ablation.

Dans beaucoup de circonstances, les parties les plus récentes de la tumeur offrent l'aspect franchement *adénomateux*, c'est-à-dire que le sillon qui les sépare de la partie saine du rein, au lieu d'être formé par une ligne régulièrement arrondie, est presque toujours festonné et que, dans les blocs de la tumeur, on voit la matière cancéreuse former des ondulations et des replis. Cette disposition, beaucoup plus marquée encore dans certains cancers primitifs du foie, est particulière aux tumeurs épithéliales; on ne l'observe jamais dans les sarcomes, parce que les cellules, au lieu d'être contenues dans des tubes dont les dimensions et les sinuosités sont très variables, sont tassées les unes contre les autres, sauf au niveau des fentes et des lacunes qui correspondent aux vaisseaux.

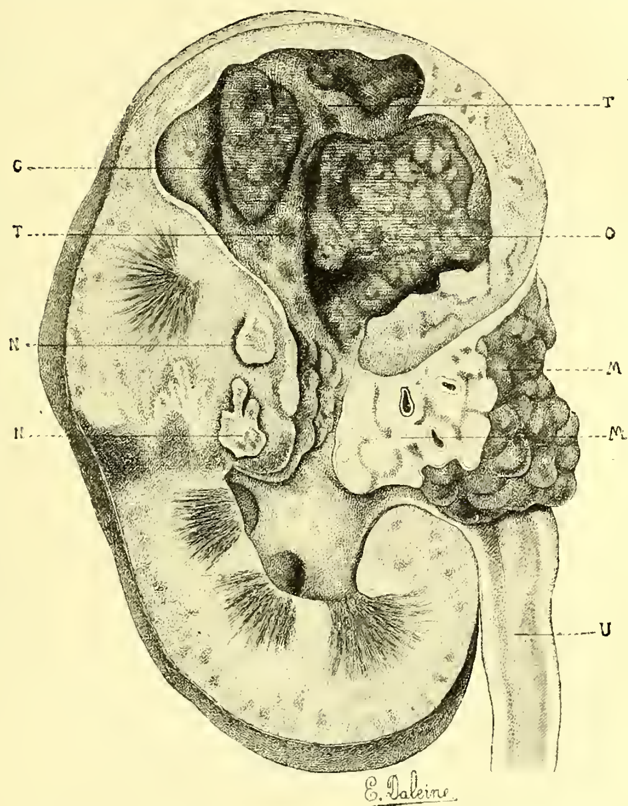


Fig. 45. — Rein droit sectionné suivant sa longueur. Dans ses 2/5 inférieurs, il est presque normal; vers la partie moyenne, on voit deux nodules cancéreux *N*, *N*, de petit volume.

La partie supérieure du rein est infiltrée de cancer et creusée d'une cavité *c*, *c* subdivisée en deux loges par une travée *TT*.

La cavité est débarrassée du sang qui la remplissait; on peut voir à la partie profonde les fongosités cancéreuses faisant relief.

Les ganglions forment des masses *M*, *M* qui englobent tous les organes situés dans le hile, l'uretère, la veine et l'artère.

Cette figure, empruntée à Rayer (Pl. XLV, fig. 5), montre les rapports d'une tumeur de moyen volume avec le hile et la possibilité d'une généralisation rapide par l'envahissement de la veine rénale.

Le cancer primitif du rein est souvent blanchâtre ou blanc grisâtre, mais son aspect varie suivant le nombre des vaisseaux qu'il contient. Quand la tumeur ne s'est pas développée rapidement, la coloration est peu accusée, mais il arrive fréquemment que les capillaires néoformés se rompent et qu'un territoire plus ou moins étendu se trouve inondé de sang. Le sang, difficilement résorbé, s'insinue dans la lumière des tubes épithéliaux, et, si l'effraction s'est produite sur un vaisseau de fort calibre, dilacère violemment le tissu de l'épithélioma en creusant une cavité remplie de globules rouges et de lambeaux de tumeur. Ce phénomène peut se produire en plusieurs points et à des périodes variables de l'évolution du néoplasme. Il en résulte des modifications d'aspect très caractéristiques. Par places, on voit des extravasats de sang pur, dans d'autres points la couleur a changé, le rouge brun se trouve mélangé au rose, au jaune et à la transformation ocreuse des vieux foyers hémorragiques.

Ces modifications ne sont pas les seules, la fibrine se précipite dans ces cavités à l'état de fin réseau, emprisonnant des cellules lymphatiques. Lorsqu'un certain temps s'est écoulé on ne trouve plus à la place du foyer hémorragique qu'une substance œdémateuse et d'aspect gélatineux où toute trace de tumeur a disparu.

Les tumeurs épithéliales présentent assez fréquemment aussi un reflet jaunâtre plus ou moins opaque qui indique soit une surcharge graisseuse des cellules encore vivantes, soit une désintégration partielle du néoplasme.

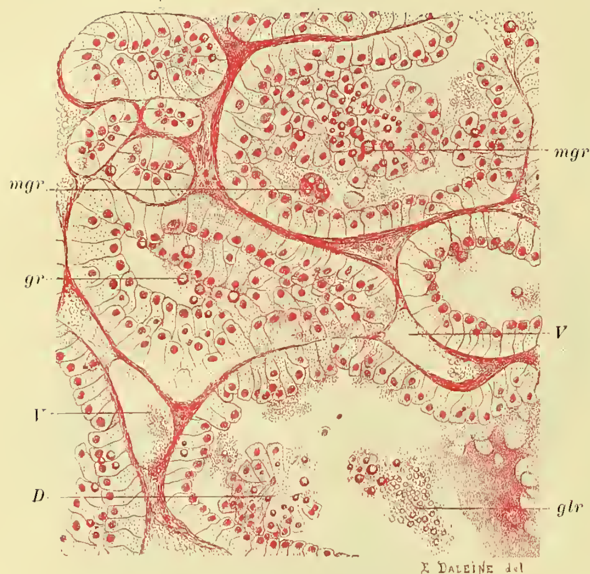


Fig. 46. — Épithélioma à cellules cylindriques. Cette variété histologique du cancer rénal est avec celle représentée figure 47 une des plus fréquentes.

Les cavités présentent en général une seule rangée de cellules, mais la prolifération est par endroits assez abondante pour qu'elles soient complètement remplies d'amas épithéliaux *D*.

Les cellules sont cylindriques, claires, à extrémité mousse. Leur noyau, ainsi qu'on peut le voir, siège près du sommet, un certain nombre d'entre elles contiennent de la graisse *mgr*, *mgr*.

Il existe aussi dans les tubes élargis de la graisse libre *g*, des globules rouges *glr* et des exsudats sanguinolents.

V, *V*, capillaires oblitérés par la fibrine; ces capillaires très fragiles se laissent souvent rompre, le sang s'insinue entre les cavités, les brise et les remplit quelquefois sur plusieurs centimètres d'étendue.

Lorsque toutes les cellules sont infiltrées de graisse, il faut les traiter par l'éther pour en reconnaître la forme.

Histologie. — Que le cancer du rein soit mou (cancer encéphaloïde), de consistance élastique (adénome) ou assez ferme (variété squirrheuse), *il est toujours constitué par une prolifération épithéliale.* La doctrine inverse fut soutenue autrefois en France, où l'on pensait avec Virchow que le cancer du rein comme celui des autres organes prenait son origine dans le tissu conjonctif. Les anciennes observations de Robin, Waldeyer, Neumann, Perewersef, Lancereaux, Ranvier, Klebs, Dickinson, celles plus récentes de Sabourin et Œttinger, Sharkey, Brodeur déposent en faveur de l'origine épithéliale du cancer rénal. Tous les examens publiés dans ces dernières années confirment la théorie de Robin et, pour notre part, nous n'avons jamais rencontré de cancer du rein qui ne fût un épithélioma nettement caractérisé.

En étudiant au microscope un nodule récent ou la périphérie d'une masse cancéreuse plus ancienne, on voit que la forme générale de la glande est conservée. Les tubes, au lieu d'être tapissés par une seule couche d'épithélium opaque et granuleux, présentent un revêtement de cellules cylindroïdes disposées sur une ou plusieurs couches. Dans la substance corticale, on peut suivre pas à pas les métamorphoses de l'épithélium des tubuli, qui se transforme en cellules épithéliales d'aspect moins sombre.

Les tubes les plus distendus ont une paroi dont le contour n'est pas nettement circulaire, mais ovale ou ellipsoïde. Dans certains points même, ils

communiquent les uns avec les autres. La figure qui résulte de cette fusion de plusieurs systèmes tubulaires est représentée par une ligne brisée formant des éperons et des angles rentrants.

On trouve souvent, au centre des masses épithéliales les plus volumineuses, des cellules irrégulières infiltrées de graisse. Les épithéliomas du rein où dominent les larges boyaux bondés de cellules sont des tumeurs friables et très vasculaires. Les éléments épithéliaux sont parfois disposés sur une seule couche et complètement infiltrés de graisse; en faisant agir un mélange d'alcool et d'éther sur les préparations, on se débarrasse des matières grasses et l'on met en évidence la forme des cellules.

Par leurs formes et leurs dimensions, les cellules se rapprochent beaucoup de celles des tubes contournés, aussi est-ce à ce niveau qu'il est logique de placer dans bien des cas l'origine de l'épithélioma. Presque tous les auteurs à la suite de Rayer pensaient aussi que le cancer du rein prend son point de départ dans la substance corticale. Mais il existe des faits où les cellules de l'épithélioma rénal conservent davantage les caractères de leur origine première. Dans ces cancers, les parois des cavités sont généralement assez épaisses, l'épithélium qui les tapisse est composé de cellules grenues à protoplasma sombre, les unes surbaissées, les autres plus allongées à extrémité arrondie (fig. 47).

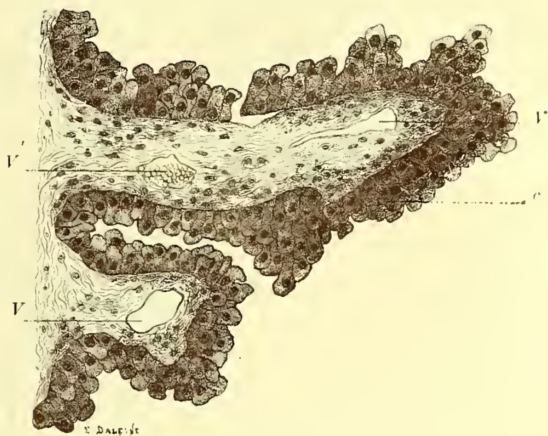


Fig. 47. — Autre variété d'épithélioma rénal à cellules cylindriques.

Les cellules *c* sont disposées sur deux ou trois rangées conservant la forme cylindrique, leur protoplasma est très grenu et sombre, leur noyau apparent.

Le stroma de la tumeur est formé par des travées épaisses où l'on retrouve les vaisseaux V, V, V.

La figure représente un petit segment d'une cavité à contours anfractueux. Ces cavités sont de dimensions et de formes extrêmement variées.

L'histologie permet aussi d'analyser certaines tumeurs d'aspect bizarre qui résultent du mélange des masses cancéreuses et des hémorragies dont il a été question plus haut. On voit alors d'immenses territoires, tantôt inondés de sang, tantôt envahis par une sérosité incolore tenant en suspension des filaments de fibrine, des cellules épithéliales dégénérées et des globules blancs démesurément grossis. C'est au niveau des travées résistantes limitant les épanchements séro-sanguins que l'on retrouve les tubes épithéliaux, avec les caractères histologiques qu'ils affectent habituellement dans les épithéliomas. De pareils accidents, au cours du cancer hématode, modifient si profondément la structure de la tumeur, qu'il a fallu des examens très approfondis pour en déterminer la nature. L'observation de Sabourin et Œttinger est un type du genre.

Le rein cancéreux peut renfermer des *kystes*. Ces kystes ne résultent pas de la dilacération du tissu morbide par des hémorragies interstitielles, ce sont des poches dont les parois sont tapissées par un épithélium cylindroïde assez net, et dont la cavité contient tantôt un liquide clair, tantôt du sang en abon-

danee. La paroi est quelquefois hérissée de végétations semblables à celles des kystes épithéliaux de l'ovaire et de la mamelle. Lorsque la partie solide des tumeurs est de petite dimension, que par contre les kystes sanguins sont de grand volume, elles constituent des néoplasmes auxquels on devrait réserver la dénomination d'*épithéliome kystique hémorragique*.

Les épithéliomas *du bassinet* ont le même type histologique que les tumeurs



Fig. 18. — Cancer du rein à cellules sombres (grossissement de 500 diamètres).
Fragment d'une cavité épithéliale. La figure représente une frange insérée sur la paroi de la cavité dont le pédicule fibreux *t* sert de point d'attache aux épithéliums. Les cellules sont polymorphes, quelques-unes ont la disposition de massues; d'autres, *m*, *n*, contiennent un grand nombre de noyaux, ou comme *n*, un noyau unique, très volumineux. En *c*, on voit une cellule incluse, en *v*, *v*, des capillaires appartenant au tissu conjonctif voisin.

de l'uretère et de la vessie, c'est-à-dire qu'elles sont formées par des *épithéliums stratifiés*. Chaque végétation papillaire est ainsi recouverte de nombreuses assises de cellules. Il n'est donc pas étonnant que Rokitansky ait admis la possibilité de tumeurs cancroïdales décrites depuis par Kundrat et Rundle et démontrées définitivement par Hallé [1]. La tumeur de Lœper et Chifolliau

[1] Hallé. Leucoplasies et cancroïdes dans l'appareil urinaire. *Ann. des mal. des org. gén. urin.*, 1896.

présentait ce même type, les bourgeons intra-rénaux avaient la même structure. Aucune de ces tumeurs ne doit recevoir l'appellation d'épithélioma cylindrique.

Il n'y a pas de différence *histologique* tranchée entre l'*adénome* du rein et l'*épithélioma*. Ces productions épithéliales ne peuvent être distinguées l'une de l'autre que par leur évolution. On doit plus particulièrement réserver le nom d'*adénome* à toutes les néoformations épithéliales accidentelles, souvent consécutives aux néphrites chroniques, et dont la puissance d'expansion est limitée. Le caractère bénin de ces petites tumeurs est démontré : 1° par leur enkystement; 2° par l'infiltration graisseuse de leurs cellules.

Ces cellules graisseuses ne sont pas des cellules en dégénérescence, puisque, débarrassées de leur graisse par l'éther, elles laissent voir un noyau très apparent, et contiennent souvent du *glycogène*. Quant au fait de l'enkystement, il prouve qu'elles n'ont aucune tendance à s'accroître. La morphologie des cellules qu'on y rencontre, et que Sabourin a bien représentée, est identique à celle des épithéliomas du rein à cellules claires. Cette constatation, maintes fois faite, permet d'écarter la théorie de Grawitz et Israël, affirmant que les adénomes du rein sont des noyaux erratiques de la capsule surrénale. Cependant R. Beneke, dans un récent mémoire, a soutenu la même idée (1). Albarran (2) accepte aussi le rôle actif de *canalicules embryonnaires aberrants pararénaux* et de noyaux *surrénaux* aberrants.

Entre les adénomes accidentels et les cancers les plus rapides, on trouve parfois des tumeurs semi-bénignes peu envahissantes, mais non enkystées. Une de ces tumeurs observée par nous faisait saillie au niveau du hile, elle avait comme point de départ la substance corticale. De la grosseur d'une petite mandarine, elle était à peine adhérente au tissu cellulaire du bassinet, et donnait à la pression la sensation d'un tissu ferme et élastique, elle était lobulée, un peu jaunâtre, et présentait à peu près l'aspect de la glande sous-maxillaire. En contact par un de ses prolongements avec la veine rénale et l'uretère, elle n'avait déterminé à leur niveau aucune lésion grave. La structure était celle des adénomes à cellules claires; des vaisseaux très bien développés en parcouraient les différentes régions.

Il peut être extrêmement difficile de faire à première vue le diagnostic entre le *cancer* et le *sarcome* du rein. On sait que cliniquement ces deux tumeurs se comportent à peu près de la même manière et qu'il n'existe pas de signe qui permette à coup sûr de les distinguer; c'est par contre un problème des plus simples à résoudre au microscope. Aussi ne peut-on s'expliquer les doutes émis par Dickinson sur la difficulté du diagnostic histologique et, d'autre part, la netteté avec laquelle il affirme la fréquence du sarcome et la rareté du carcinome rénal. Sur un total de 22 cas il aurait rencontré 6 cancers et 16 sarcomes. Ces tumeurs sont, nous l'avons dit, beaucoup plus fréquentes chez l'enfant. Guillet a publié dans sa thèse une observation dont l'examen microscopique nous a montré le type du sarcome fuso-cellulaire. Dans deux autres faits per-

(1) R. Beneke. De l'aberration des germes des capsules surrénales dans le rein. *Arch. d'anat. path. de Ziegler.* — Voir également L. Imbert. *Pathogénie des tumeurs malignes du rein.* Montpellier, 1900.

(2) Albarran. Structure et développement des adénomes et des épithéliomes du rein. *Ann. des mal. gén. ur.*, 1897.

sonnels recueillis chez l'adulte, les cellules étaient non plus fusiformes, mais à prolongements multiples.

Les sarcomes ne procèdent pas comme les épithéliomas. La néoformation partie de la capsule, du tissu cellulaire du bassinet ou des gaines du tissu conjonctif disposées autour des vaisseaux, s'avance peu à peu dans l'intérieur du rein, en refoulant la substance même de l'organe qui s'atrophie peu à peu ou se laisse détruire mécaniquement. Il existe presque toujours une ligne de démarcation très nette entre le tissu normal et la tumeur.

Le développement excentrique du sarcome peut amener la disparition complète de tous les éléments du rein dont il est impossible de retrouver le moindre vestige sous la capsule. Ces tumeurs sont quelquefois très vascularisées, et

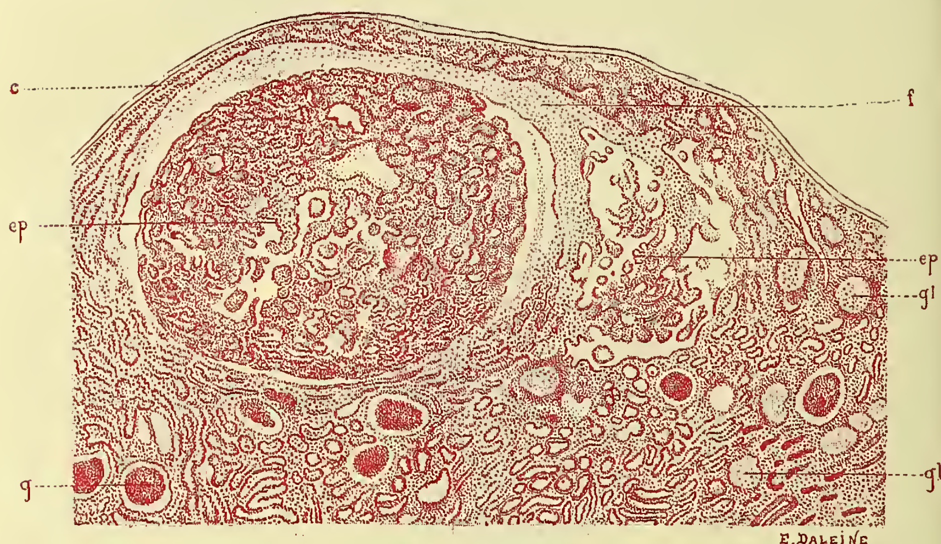


Fig. 49. — Coupe vue à un très faible grossissement représentant un adénome du rein dans son ensemble.
La petite tumeur est séparée du tissu rénal par une sorte de membrane fibreuse qui l'isole et l'enkyste *f*.
Sur la droite existe un autre adénome.
ep, *ep*, épithélium de revêtement.
g, glomérule normal.
gl, *gl*, glomérules fibreux.
c, capsule du rein.
Cette figure est reproduite d'après un dessin de Letulle.

rappellent par leur coloration les cancers hématodes. Il est rare cependant de ne pas distinguer à la loupe le tissu d'un sarcome de celui d'un épithélioma. La masse en est creusée de grosses lacunes très régulières coupées transversalement, obliquement ou en long; ce sont des vaisseaux que l'on ne retrouve jamais au centre des blocs épithéliaux. L'examen microscopique permet de différencier parmi ces tumeurs des *sarcomes à petites* et *à grandes cellules*, des lymphadénomes et des tumeurs complexes. Albarran a pu réunir 20 observations de sarcomes où il existait des fibres musculaires striées à différents stades de développement [1]. Dans une observation d'adéno-carcinome de Hirschfeld la tumeur contenait aussi des éléments musculaires de même nature.

[1] Albarran. *Traité de chirurgie*, Ledentu et Delbet, 1899, t. VIII.

Propagation du cancer. — Nous avons dit précédemment que l'épithélioma du rein avait une tendance à rester pendant longtemps intra-rénal et à ne pas franchir la barrière qui lui est opposée par la membrane d'enveloppe. De fait, la clinique établit aussi, pour les cancers du rein abandonnés à eux-mêmes, une survie souvent plus longue que pour les tumeurs épithéliales de la plupart des autres organes.

Dans les cancers du tube digestif, les généralisations sont fréquentes et rapides parce que les masses développées dans la profondeur de la muqueuse rencontrent à peu de distance les *veines tributaires* du *système porte* ou les *vaisseaux lymphatiques* communiquant avec ceux du mésentère.

Si les infections à distance sont rarement précoces dans le cancer du rein, elles se rencontrent assez souvent au cours des dernières périodes. Roberts, sur 51 cas, a constaté la propagation 31 fois : dans les 20 autres le rein seul était pris. Dickinson donne le chiffre de 14 sur 19; Rohrer, d'après un relevé de 115 observations, trouve des noyaux erratiques dans 50 d'entre elles; Lachmann donne la proportion de 26 sur 59; Guillet, celle de 47 sur 70. En additionnant tous ces chiffres, on arrive à la conclusion donnée par Ebstein, c'est-à-dire que la généralisation à distance se fait dans un peu *plus de la moitié des cas.*

Cet ensemble de près de trois cents faits présente une réelle valeur au point de vue de l'intervention opératoire; car il comprend un grand nombre d'observations où l'affection du rein n'ayant pas été diagnostiquée dans ses premières périodes, la maladie a pu se développer librement. On peut donc espérer que, si les tumeurs du rein sont opérées de bonne heure, la proportion sera moins forte.

A ce sujet, une réserve s'impose, car, les opérations faites dans ces dernières années ont mis hors de doute l'envahissement des ganglions à une époque où la tumeur était encore accessible. D'autre part, la généralisation à distance peut être précoce, contemporaine des premières hématuries (Tuffier), ou survenir même dans le cas de cancer latent, ainsi que nous l'avons observé.

La *propagation* des tumeurs du rein se fait par *contiguïté* ou par la *voie sanguine et lymphatique.* Le premier mode de propagation rend compte, dit Guillet, de l'envahissement des organes en rapport avec le rein; ces lésions sont d'ailleurs rares, la résistance opposée par la capsule fibreuse étant un obstacle aux greffes cancéreuses par contact direct. Dans une observation de squirrhe du rein, la tumeur était entourée d'une masse de *périnéphrite cancéreuse* ayant envahi le psoas et érodé la colonne vertébrale (Brault).

La généralisation par la voie sanguine et lymphatique embrasse la grande majorité des faits. Sur les 294 cas relevés par Guillet, nous trouvons 168 fois des noyaux à distance, et beaucoup plus fréquemment dans les *poumons* et le *foie* que dans les autres organes. Le poumon est atteint 75 fois, le foie 71 fois, les ganglions lombaires dans 55 cas. Sur 50 observations, Rohrer note 12 fois l'envahissement de la veine cave, proportion très élevée, car sur 47 observations, Guillet ne relève cette altération que 2 fois.

La *veine rénale* et la *veine cave* sont, malgré tout, parmi les voies fréquemment ouvertes aux embolies néoplasiques; l'histoire des prolongements cancéreux aboutissant à l'oreillette montre par quel mécanisme cette migration s'effectue. D'après ce qui a été dit plus haut, à propos des rapports entre la tumeur et les veines rénales, il est probable que des perforations du tronc prin-

cipal et des infiltrations des branches d'origine sont parfois restées inaperçues. Une part des généralisations doit être attribuée aussi à la circulation lymphatique, puisque les ganglions lombaires, prévertébraux, médiastinaux, sont quelquefois envahis jusqu'à la partie supérieure du cou.

Enfin, il est possible que le transport des embolies cancéreuses se fasse par les veines de la capsule et les anastomoses qu'elles présentent avec les divers systèmes étudiés par Lejars et Tuffier.

Quoi qu'il en soit, il n'existe aucun doute sur la réalité de l'embolie cancé-



Fig. 50. — Épithélioma du rein à cellules sombres. (grossissement de 150 diamètres). Tumeur secondaire développée dans le poumon.

Les cavités sont assez irrégulières de contour, séparées les unes des autres par un stroma conjonctif formé de travées alternativement renflées et amincies *t*, *t*. Ces cavités sont subdivisées par des franges en deux ou trois loges secondaires.

La tumeur primitive du rein présentait au même grossissement une disposition identique. Avec un grossissement plus fort les cellules présentaient la même conformation que celles représentées fig. 48.

reuse dans le foie; des observations très probantes ont établi la présence de masses épithéliales dans les branches prélobulaires de la veine porte et dans les capillaires du lobule lui-même (Champetier de Ribes, Hartmann). On sait d'ailleurs que ces généralisations sont aussi fréquentes dans le cancer du rein gauche que dans celui du rein droit.

Le sens du *courant lymphatique* permet de comprendre pourquoi le cancer du rein s'étend très rarement aux organes génito-urinaires, tandis que le cancer de ces derniers envahit fréquemment le rein (Guillet).

Parmi les propagations assez fréquentes du cancer du rein, il faut signaler les *capsules surrénales*, le *cœur*, les *os*, les *vertèbres*. Le péritoine est quelquefois envahi (trois observations personnelles).

Les noyaux cancéreux à distance n'échappent pas à la loi qui régit le développement des épithéliomas secondaires dans les organes où ils sont transportés. Les épithéliums des colonies nouvelles gardent le type cellulaire de la tumeur primitive. Nous en avons eu la démonstration fort nette dans un noyau secondaire de la colonne vertébrale situé au niveau de la région cervicale inférieure. La tumeur située dans le canal médullaire présentait la même disposition anatomique que l'épithélioma du rein : petites cavités tapis-

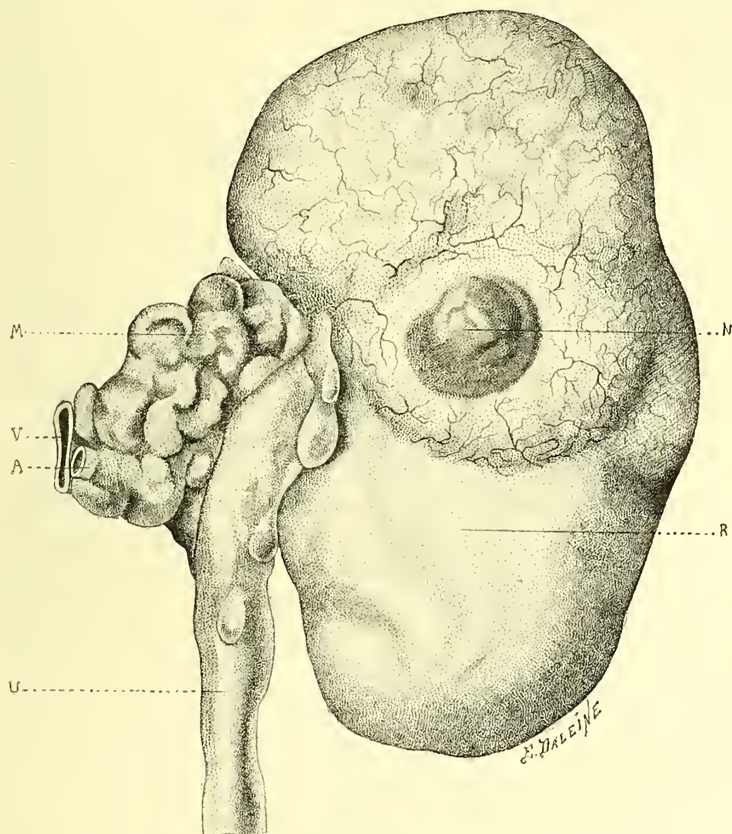


Fig. 51. — Même rein que figure 45. (Rayer. Pl. XLV, fig. 6.)

Rein droit vu par sa partie postérieure. La partie supérieure de l'organe présente une saillie cancéreuse *N* très prononcée. Il existe une vascularisation très marquée de toute cette région.

La partie inférieure du rein *R* est normale.

Le hile est rempli par des ganglions cancéreux formant une masse *M* qui englobe d'arrière en avant l'uretère *U*, l'artère *A*, la veine *V*.

Lorsque le cancer du rein débute par la partie moyenne ou dans un point rapproché du hile, un de ses prolongements peut se mettre en contact avec la veine rénale et la perforer alors que la tumeur est encore de petite dimension.

sées par un épithélium cylindrique, à sommet arrondi et protoplasma clair.

Dans une autre observation, où le diaphragme était recouvert à sa partie inférieure de nombreuses tumeurs secondaires, les tubes et les épithéliums offraient le même arrangement. La figure 50 reproduit une tumeur du poumon consécutive à un épithélioma du rein où ces caractères peuvent être vérifiés.

Les cellules claires, à extrémité arrondie, ne sont nullement comparables à celles qui tapissent la muqueuse intestinale, les conduits excréteurs des glan-

des, les cavités kystiques de l'ovaire. Elles ne sont pas caliciformes, ne présentent pas de plateau, jamais de cils vibratiles. C'est, en somme, un type épithélial particulier que l'on ne rencontre que dans les épithéliomas du rein [1].

Symptômes. — Les signes objectifs qui annoncent la présence d'un cancer du rein sont, d'une part, une *tumeur* dans l'un des flancs, et, de l'autre, un *varicocèle* symptomatique.

Les troubles fonctionnels sont caractérisés en outre par l'existence d'une *douleur* plus ou moins vive et par des *hématuries* répétées.

Plusieurs de ces signes peuvent manquer, les formes incomplètes qui en résultent ont été reconnues par Rayer et admises par les auteurs qui l'ont suivi. Elles ne sont pas fréquentes d'ailleurs; l'observation montre, en effet, que la tumeur est un signe presque constant, et que l'hématurie, souvent évidente dans les premières périodes, disparaît complètement vers la fin de la maladie.

Pour juger de l'importance *de la tumeur* dans le cancer du rein, il suffit de reproduire quelques statistiques : sur 52 cas d'Ebstein, elle ne fit défaut que 3 fois; parmi les 64 observations de Roberts, la saillie formée par le rein était tellement reconnaissable dans 61 d'entre elles, qu'elle ne pouvait échapper au premier examen. Des 155 observations compulsées par Guillet, 4 seulement ne renferment pas l'indication d'une tumeur. Encore faut-il ajouter que, dans un de ces quatre faits, la tumeur était de très petit volume, et que dans un autre il y avait un épanchement ascitique considérable.

Chevalier [2], dans une thèse postérieure, confirme ces résultats en montrant que la tumeur rénale existe dans 97 pour 100 des cas. L'ensemble de ces chiffres est très concluant, mais ne précise pas l'époque de la maladie à laquelle cette constatation a été faite. Il indique d'une façon générale que le cancer du rein donne lieu à une hypertrophie de l'organe, facile à constater à partir d'un certain moment.

En effet, ce signe se montre *rarement dès les premiers temps de la maladie*, car on ne l'a relevé prématurément que dans 26, 6 pour 100 des cas chez l'adulte et dans 60 pour 100 chez l'enfant (Chevalier). Il est possible que l'exploration des reins pratiquée suivant les méthodes conseillées par Guyon, Glénard, Le Dentu, Israël, modifie sensiblement cette proportion établie d'après des observations dont beaucoup remontent déjà à une époque assez reculée. Par ces différents procédés, on est en mesure de diagnostiquer facilement une augmentation de volume de l'organe.

Il n'y avait autrefois qu'un intérêt relatif à reconnaître dès ses premières périodes un cancer du rein, puisque la maladie était réputée incurable. On doit raisonner tout différemment, aujourd'hui, puisque l'intervention chirurgicale appliquée de bonne heure permet de tenter l'opération dans de meilleures conditions.

Le procédé le plus usité en France pour le diagnostic des tumeurs du rein est la *palpation bimanuelle*, préconisée par Guyon. A l'état normal, la recherche du rein ne donne par ce procédé que des indications négatives. On peut, il est vrai, dans certains cas sentir l'extrémité inférieure de l'organe, mais le rein,

[1] A propos de l'évolution voir A. Brault. *Le pronostic des tumeurs basé sur la recherche du glycogène.* Monogr. 1899 et *Arch. des Sc. méd.*, 1896.

[2] E. Chevalier. *De l'intervention chirurgicale dans les tumeurs malignes du rein*, 1891.

dans son ensemble, échappe au palper, à moins qu'il ne soit en ectopie. Dès que son augmentation de volume est manifeste, quelle que soit d'ailleurs l'origine de l'hypertrophie, le palper bimanuel permet de la reconnaître.

C'est dans l'angle costo-vertébral que la main postérieure doit agir; mais souvent on ne peut placer entre les côtes et la crête iliaque la main tout entière, le médius et l'index seuls seront alors introduits. La main restée libre portée en avant au niveau du muscle droit déprime la paroi au moment des expirations, du côté gauche, elle doit pénétrer au-dessous des fausses côtes, à cause de la situation plus élevée du rein de ce côté. Cette manœuvre permet de juger du degré de sensibilité de l'organe.

Les deux mains étant en place, pour le côté droit, la main gauche en arrière et la main droite en avant, on déprime légèrement la paroi pour diminuer l'espace qui la sépare du rein. L'espace conservé doit être assez considérable pour que le rein puisse s'y mouvoir. Avec un ou deux doigts de la main postérieure, on imprime de petites secousses à la paroi lombaire; le rein soulevé par cette impulsion vient caresser légèrement la main antérieure. C'est un *frôlement*, un *choc, moins sec, mais comparable au ballottement fœtal* (Guillet). Si la recherche a été faite exactement dans le sinus osseux costo-vertébral, on peut affirmer que l'organe senti est le rein; en se plaçant plus bas on peut faire ballotter de cette manière des tumeurs appartenant au côlon ascendant.

En procédant ainsi, on peut se renseigner sur le volume et la déformation du rein; si la tumeur est petite, c'est exceptionnellement qu'il sera possible de la délimiter, comme dans un fait d'Israël cité par Guillet. Par contre, des tumeurs d'un assez grand volume ne seront pas toujours perçues; le rein peut en effet, malgré son hypertrophie, ne pas s'abaisser ou même remonter dans l'hypocondre; deux observations de Chevalier concernent cette particularité : dans l'une d'elles l'attention avait été attirée du côté du rein par une hématurie antérieure, l'exploration faite sous le chloroforme fut cependant négative.

Depuis plusieurs années nous procédons différemment pour le palper bimanuel; les résultats nous ont paru assez satisfaisants pour les indiquer ici. La modification à la méthode habituelle consiste à se placer du côté opposé à celui que l'on veut explorer, par conséquent à la gauche du malade pour le rein droit. La main droite est alors glissée sous la région rénale, le malade reposant en partie sur l'avant-bras, en partie sur la paume de la main qui explore. Dans cette situation, le médius seul est libre et peut être facilement introduit dans l'angle costo-vertébral. Les secousses qu'il imprime sont peu étendues mais très suffisantes et faites sans effort. Le levier formé par le médius est faible mais très délicat. En effet la main, se trouvant immobilisée par le poids du corps du malade, ne peut communiquer à la région rénale un ébranlement qui souvent induit en erreur quand il est trop énergique. La main gauche placée en avant perçoit le ballottement avec beaucoup de netteté ainsi que la moindre augmentation de volume de l'organe dont on peut contourner et saisir l'extrémité inférieure. Cette méthode est donc surtout très recommandable pour l'étude du rein simplement abaissé ou légèrement hypertrophié.

Au degré moyen de son développement, la tumeur rénale quitte la région lombaire et vient faire *saillie en avant*. C'est à cette période que l'examen direct donne les renseignements les plus complets. Le ballottement est facilement obtenu, la main antérieure peut, en se déplaçant, juger des déformations

et des irrégularités de toute la partie de l'organe en rapport avec l'hypocondre et le flanc.

On peut aussi, par la simple palpation faite en déprimant la paroi abdominale, arriver sur la tumeur maintenue en arrière par la main postérieure et en explorer la surface; par là on juge de son volume et de sa consistance. La tumeur profondément située occupe le flanc, s'étend dans le sens transversal vers l'ombilic, se perd en arrière du côté des lombes et peut descendre en bas jusqu'à la fosse iliaque. Elle remonte toujours plus haut du côté gauche.

On reconnaît généralement, par la palpation, que la forme du rein est conservée; presque toujours arrondie aussi bien au niveau de sa partie saillante que vers ses extrémités, la tumeur ne rappelle nullement les déformations du foie et de la rate avec leurs bords nets et tranchants. Ce caractère distinctif manque quelquefois si la configuration du cancer rénal est irrégulière.

On ne peut *mobiliser* les tumeurs dans le sens vertical, non plus que d'un côté à l'autre; les néoplasmes du rein sont habituellement fixes, si on les compare aux tumeurs du foie et de la rate, sur lesquelles les mouvements respiratoires se font toujours sentir. Cependant, un certain déplacement transversal n'est pas une rareté et indique toujours une indépendance de la tumeur et le défaut d'adhérences avec les parties voisines. Cette disposition est des plus avantageuses au point de vue opératoire.

Dans le cas où l'on hésiterait entre une tumeur du rein, du foie ou de la rate, Tillaux conseille de marquer sur la paroi abdominale l'extrémité supérieure de la tumeur quand le malade est au repos et de suivre le déplacement de ce point par rapport à cette extrémité dans les mouvements d'inspiration et d'expiration. Si le point de repère obéit aux deux temps de la respiration et n'a plus de rapports immédiats avec la tumeur, c'est que celle-ci n'appartient pas au rein. Cette règle, souvent vérifiée au lit du malade, se trouve en défaut quand les tumeurs du rein, remontant dans les hypocondres, prennent des adhérences avec le diaphragme ou les organes qui lui sont unis.

L'*inspection de l'abdomen*, déjà utilisable pour les tumeurs de moyen volume, est surtout précieuse lorsqu'elles ont acquis une grande dimension. Il s'agit presque toujours alors de confirmer ou de compléter un diagnostic facile à faire, car l'intervention à cette période n'offre pas de grands avantages. L'un des flancs présente une saillie d'autant plus marquée que la tumeur est plus volumineuse, la déformation est surtout visible chez les personnes maigres dont la paroi abdominale se laisse aisément repousser.

On l'observe souvent chez les enfants, mais surtout pour ce motif que les sarcomes du rein, plus fréquents chez eux que les cancers, prennent un développement quelquefois monstrueux.

La tumeur, en s'accroissant, après avoir occupé l'hypocondre, franchit la ligne médiane et envahit l'autre côté. A ce degré, le ballottement ne peut plus être obtenu. Des tumeurs de cette dimension déplacent l'intestin d'un côté à l'autre et, quelquefois, soulèvent les fausses côtes comme les plus volumineuses tuméfactions de la rate et du foie. On peut observer aussi des dilatations veineuses superficielles, lorsque la veine cave est comprimée ou oblitérée par des caillots et des prolongements néoplasiques. Les connexions étroites du rein droit avec la veine cave expliquent la fréquence relative de ces ectasies vei-

neuses dans les tumeurs de ce côté et quelquefois la rapidité de leur apparition avec des cancers peu volumineux développés au niveau du hile.

L'*inspection de la région lombaire* est souvent négative, car le cancer du *rein droit se déplace en bas*, *en dedans et en avant*, le cancer du *rein gauche en haut d'abord*, puis en avant et en bas; mais avec de grosses tumeurs, le méplat lombaire peut disparaître. En somme, bien que nous l'ayons vu, il est certain que la région lombaire n'est pas habituellement soulevée et qu'il faut un examen très attentif pour constater la légère déformation causée par la présence d'une tumeur. Le Dentu conseille de mettre les malades dans la position genu-pectorale, l'examen comparatif des deux régions permettant d'apprécier une certaine voussure du côté malade. Dans l'observation de Dickinson, où une volumineuse tumeur pulsatile occupait la région lombaire gauche, on put constater que la tuméfaction postérieure se continuait avec la saillie beaucoup plus marquée qui occupait le flanc et l'abdomen.

La *percussion* doit toujours être pratiquée pour établir les rapports de la tumeur avec l'intestin. L'anatomie démontre que le *côlon ascendant* passe obliquement sur l'extrémité inférieure du *rein droit*, le *côlon transverse* perpendiculairement sur l'extrémité supérieure du *rein gauche* et que le *côlon descendant* côtoie en dehors le bord convexe du rein de ce côté. Guillet montre l'importance de ces rapports différents déjà signalés par Dickinson et Trèves.

Lorsque le rein droit augmente de volume, il repousse en général le côlon, non pas directement en avant, mais en *avant*, en *bas* et à *gauche*, c'est-à-dire dans la même direction que la masse de l'intestin grêle, qui peut être transporté, ainsi que nous l'avons dit, par les grosses tumeurs, de l'autre côté de la ligne médiane.

Par le fait, les tumeurs du rein droit se développent en dehors du gros intestin et se mettent en contact immédiat avec les parois latérales de l'abdomen. A gauche, au contraire, le rein repousse le côlon descendant en avant et en dehors. Aussi, par la percussion peut-on retrouver l'intestin à droite vers la partie inférieure de la tumeur et vers son bord interne, tandis que du côté gauche on rencontre le gros intestin en avant et presque toujours en dehors du rein. Sur 24 cancers siégeant à droite, 18 étaient mats, 6 fois seulement la tumeur était recouverte d'une zone de sonorité; sur 12 cancers siégeant à gauche, 7 fois il y avait matité et 5 fois sonorité (Guillet).

Le gros intestin peut recouvrir en partie le rein hypertrophié sans que la percussion dénote sa présence. C'est qu'alors il est vide ou tellement comprimé par un cancer de grosse dimension qu'il ne peut être reconnu sauf par une palpation délicate permettant de limiter un ruban aplati, mobile dans le sens transversal.

Dans le cas *de distension peu accentuée* du gros intestin, une percussion légère dénote la sonorité, une percussion forte et profonde la supprime, aussi a-t-on proposé d'insuffler le gros intestin par l'anus, pour reconnaître ses rapports avec la tumeur. La percussion, faite au niveau de la région lombaire, n'ajoute rien d'important aux données précédentes, sinon de faire constater quelquefois une augmentation de la matité normale. Les tumeurs de moyen volume laissent entre le foie et le rein une zone sonore; les tumeurs de grosse dimension peuvent la supprimer au point que les deux matités se confondent.

Le *varicocèle symptomatique* des néoplasmes du rein a été décrit pour la première fois par Guyon [1]. D'après cet auteur, il manque rarement, correspond au côté de la tumeur rénale et siège aussi bien à droite qu'à gauche contrairement au varicocèle ordinaire. Il se développe d'une façon progressive et assez rapide en opposition avec le varicocèle simple dont les malades méconnaissent rarement l'existence. Souvent difficile à constater dans le décubitus horizontal, il devient apparent dans la station debout et par la marche. Les veines du groupe antérieur seraient plus développées que celles du groupe postérieur (Guillet). Les veines paraissent plus souples, moins épaisses et moins bosselées que dans le varicocèle commun; cela tient sans doute à leur développement rapide. La douleur et l'hydrocèle l'accompagnent rarement.

Ce signe fort intéressant à connaître ne peut servir pour le diagnostic précoce des tumeurs du rein, on ne l'observe en effet qu'au moment où l'hypertrophie de l'organe est déjà notable. L'extrémité inférieure de la tumeur comprime les veines spermatiques un peu au-dessous de leur embouchure dans la veine cave à droite et dans la veine rénale à gauche. On ne voit rien d'analogue chez la femme, où les veines utéro-ovariennes sont profondément cachées. Les tumeurs du rein peuvent, en comprimant soit la veine cave, soit l'une des veines iliaques, déterminer l'apparition de varices (Bouilly, Labbé), ou d'œdème des membres inférieurs. L'ascite dépend d'une péritonite concomitante (Malibran), l'ictère de l'envahissement du hile du foie par des ganglions cancéreux beaucoup plus que de la propagation de la tumeur elle-même.

Les tumeurs malignes du rein évoluent rarement sans *douleur*. Ce symptôme, moins fréquent que l'hypertrophie organique, est plus souvent observé que l'hématurie : on la note en effet dans 80 pour 100 des observations. La douleur paraît être de tous les signes du début, du moins chez l'adulte, le plus souvent relevé, 28 pour 100 (Chevalier); les tumeurs de l'enfant ne donnent lieu à ce symptôme que dans 7 cas sur 100. Les douleurs sont souvent peu vives, elles occupent presque toujours la région lombaire et l'hypocondre, elles s'irradient tantôt du côté des espaces intercostaux, quelquefois suivant le trajet du sciatique ou du nerf crural, enfin dans la direction des testicules sous forme de coliques néphrétiques.

Comparables à une simple pesanteur, elles peuvent être tellement vives qu'elles obligent les malades à cesser toute occupation et même à s'aliter (Guillet). Les douleurs ne sont réveillées ni par l'exploration, ni par les efforts ou les exercices physiques, elles reviennent spontanément sans provocation apparente. Dans une des observations que nous avons publiées [2], la douleur prit rapidement un caractère d'une acuité extrême, le rein appliqué contre la colonne vertébrale, à peine accessible pendant le sommeil chloroformique, était le siège d'un cancer infiltré dans la gaine du psoas comprimant les nerfs lombaires à la sortie des trous de conjugaison. Lorsque les vertèbres sont envahies, la pression des apophyses épineuses détermine une recrudescence des symptômes douloureux.

La douleur isolée n'a pas habituellement de caractère assez net pour attirer l'attention du côté du rein, elle est insuffisante pour faire un diagnostic pré-

(1) Guyon. *Leçons cliniques sur les maladies des voies urinaires*, 1881, p. 317.
(2) A. Brault. Sur quelques formes rares de cancer du rein; forme douloureuse sans tumeur ni hématurie. — Adéno-épithéliomes récents avec infection rapide. In *Sem. méd.*, 1891.

coce, et ne peut être qu'un signe de présomption. Apparaissant à l'occasion d'une hématurie et de l'évacuation de caillots, sa valeur augmente, enfin constatée en même temps que la tumeur, elle n'a plus qu'une importance secondaire (Chevalier).

Parmi les troubles fonctionnels provoqués par les cancers du rein, l'*hématurie* est celui dont la valeur est le moins contestable. Observée dans 25 pour 100 des cas *chez l'enfant*, dans 50 pour 100 au cours du *sarcome chez l'adulte*, elle se rencontre dans 75 pour 100 des faits de *cancer à l'âge moyen de la vie*. Les chiffres donnés par Guillet sont un peu plus faibles : en réunissant les statistiques de Roberts, d'Ebstein, de Dickinson, il relève l'hématurie 61 fois sur 128 cas; dans ses observations personnelles, 48 fois sur 100. Comme symptôme initial, l'hématurie apparaît dans 26,6 pour 100 des épithéliomas du rein (Chevalier). Nous avons déjà indiqué, à propos de l'étude générale de l'hématurie, les caractères qui appartiennent à l'émission des urines sanglantes en rapport avec le développement des tumeurs malignes du rein. Elles se distinguent par leur début soudain chez des individus encore en bonne santé.

Aucun trouble ne paraît annoncer l'imminence de ces hémorragies, et si parfois elles se manifestent à l'occasion d'un traumatisme de la région lombaire, le plus souvent elles se produisent sans que les malades en soient avertis autrement que par un impérieux besoin d'uriner ; ils remarquent alors que leurs urines sont teintées de sang.

Très fréquemment aussi, elles s'accompagnent d'une véritable douleur dans les lombes, irradiée vers la partie inférieure suivant la direction de l'uretère, rappelant plus ou moins une attaque de colique néphrétique. Ces crises sont souvent incomplètes, et se terminent par l'expulsion d'une certaine quantité de sang et de caillots allongés de dimensions variables. Les urines sont uniformément sanglantes du commencement à la fin des mictions, tantôt rosées, quelquefois franchement colorées, plus foncées lorsque le sang a séjourné dans la vessie. La quantité de sang peut être assez faible pour n'être facilement appréciée qu'au microscope ; dans ces conditions, on le conçoit, la présence des globules rouges dans l'urine a bien peu de valeur, à moins qu'on ne perçoive en même temps une tumeur dans le flanc, ou que cette période d'hématurie insensible ne soit précédée et suivie de crises hématuriques manifestes.

Les *caillots contenus dans le dépôt urinaire* sont de toute forme et de toute dimension, ils n'acquièrent d'importance que s'ils sont allongés et reproduisent la configuration de la cavité urétérale. Les faits de ce genre ne sont pas rares, des concrétions sanguines de 10, 15, 20, et même 22 centimètres de long (Guillet), après s'être formées dans l'uretère, sont expulsées au dehors sans se fragmenter. Quand les caillots atteignent une *pareille longueur* et sont *régulièrement cylindriques*, leur origine ne peut être mise en doute. Mais souvent ils sont fragmentés, de dimensions et de formes irrégulières, mélangés à ceux qui se déposent dans la vessie pour peu que l'urine y séjourne ; leur valeur diagnostique est alors nulle. Dans les hématuries abondantes l'encombrement de la vessie peut nécessiter une intervention ; sans aller jusque-là, on voit les malades conserver la position horizontale pour permettre au sang de s'écouler plus librement pendant que les parties concrétées gagnent les parties déclives.

Chaque période hématurique dure plusieurs jours, elle est bientôt inter-

rompue pour ne reparaître que quelques semaines ou quelques mois après. Au moment de la crise, les urines peuvent, par intervalles, cesser de contenir du sang; cette modification se fait du matin au soir ou d'un jour à l'autre; on suppose alors qu'il y a cessation de l'hémorragie au niveau de la tumeur, ou que l'uretère correspondant au rein malade a été momentanément oblitéré par un caillot dont l'expulsion précède alors une nouvelle poussée hématurique. A mesure que la tumeur grossit, les mictions sanglantes se répètent et deviennent plus abondantes. Mais les exceptions sont très nombreuses. Roberts, Dickinson, Guyon ont cité des observations où les crises hématuriques, très fréquentes pendant les premières périodes de la maladie, s'éloignaient peu à peu et disparaissaient complètement pendant plusieurs années, trois, quatre ou cinq ans, jusqu'aux dernières limites du mal.

La disparition des hématuries peut s'expliquer tout naturellement si l'uretère a été comprimé, dévié ou oblitéré. Il peut arriver aussi que les noyaux cancéreux, siège de l'hémorragie, ne se mettent plus en rapport avec le bassinet et l'uretère et que les effractions de vaisseaux soient purement interstitielles. Lorsque l'hématurie présente ces contrastes du commencement à la fin d'une affection des voies urinaires, elle permet d'éliminer toute idée de néoplasme vésical, dont les mictions sanglantes se rapprochent et s'aggravent jusqu'aux derniers jours.

Dans certains cas où l'hématurie rénale se reproduit sans être considérable d'ailleurs, on voit de ce fait la santé s'altérer et une profonde anémie en être la conséquence.

Il est rare qu'il y ait d'autres modifications des urines que celles produites par le mélange du sang. La *dysurie* signalée par Gerhardt est exceptionnelle, les urines sont rendues en quantité normale; on sait, en effet, que le rein du côté opposé s'hypertrophie et que souvent il est indemne ou ne contient que de petits noyaux secondaires. Si les deux reins sont affectés, il peut y avoir diminution des urines (Wagner). L'albuminurie ne se rencontre pour ainsi dire jamais. Féréol en a cité une observation. Contrairement à ce que l'on observe parfois dans les tumeurs de la vessie, on n'a jamais trouvé dans l'urine de fragments de cancer ni de cellules isolées pouvant être rapportées aux reins. Cependant les cellules de l'épithélioma rénal sont assez caractéristiques pour être recherchées à nouveau; elles sont complètement différentes de celles qui appartiennent au cancer de la vessie. Des cylindres hématiques nombreux indiquent que l'hématurie est due à une altération des reins.

Marche et formes de la maladie. — Dans la pratique, on est rarement en présence d'un seul des signes ou symptômes dont nous venons d'étudier les variations. Habituellement le cancer du rein se présente avec la forme que Guillet appelle complète et Patino-Luna régulière, c'est-à-dire que *la tumeur et le varicocèle d'un côté, la douleur et les hématuries de l'autre*, apparaissent successivement se suivant de près, chacun de ces signes, sauf le varicocèle, pouvant apparaître le premier à peu près avec la même fréquence; les chiffres que nous avons cités plus haut l'établissent. Une fois reconnue, la maladie présente une marche assez régulière, la tumeur suivant la progression précédemment indiquée, se mettant en rapport avec la paroi abdominale, les hématuries se répétant de temps à autre. Enfin, après une période dont la longueur est très variable, la santé générale s'altère et la cachexie survient. A ce moment,

les fonctions digestives sont fortement troublées, en quelques mois, les malades présentent une faiblesse extrême, et sont considérablement amaigris.

Les cancers du rein sont cependant parmi les tumeurs malignes celles qui peuvent évoluer pendant un temps relativement considérable sans compromettre l'existence. Roberts et Guillet ont pu suivre pendant 2 et 3 ans, principalement chez les enfants, des néoplasmes du rein, qui n'avaient en apparence altéré aucune des principales fonctions. L'appétit était soutenu et, à mesure que les forces diminuaient, les enfants présentaient une véritable voracité.

Cette conservation apparente de la santé est exceptionnelle, car la plupart des tumeurs observées dans le premier âge présentent une marche rapide, surtout quand il s'agit de sarcomes : sur 17, 10 ont évolué en moins d'un an et 7 en plus d'un an, la durée maxima a été de 2 ans et demi. Chez l'adulte, au contraire, la durée du sarcome est beaucoup plus longue.

Pour le *cancer*, Roberts, Dickinson, Rohrer, Ebstein, signalent une marche assez lente; Guillet sur 23 cas note que l'évolution s'est faite 6 fois en moins d'un an, 6 fois de un an à 4 ans, 5 fois de 4 ans à 10 ans, et 6 fois en plus de 10 ans. En prenant la moyenne de ces chiffres, on obtient une durée de 4 ans et demi; en tenant compte des erreurs possibles, la moyenne peut être réduite à 3 ans et demi. En comparant cette durée à celle d'autres cancers viscéraux, foie (8 mois), estomac (12 à 15 mois), utérus (16 à 17 mois), on arrive à conclure avec Roberts que le cancer du rein a une durée sensiblement supérieure à celle des carcinomes des autres viscères (Guillet). Nous avons observé un malade chez lequel les premières hématuries remontaient à plus de 7 ans et qui mourut avec une volumineuse tumeur n'ayant pas franchi la capsule et ne s'étant pas généralisée.

Les *tumeurs du bassinet* ne diffèrent pas des tumeurs du rein proprement dites au point d'être facilement reconnaissables. D'après Albarran, on relève comme pour les cancers du rein les trois signes cardinaux : tumeur, douleur, hématurie. Mais la *douleur* n'offre rien de spécial; quant à l'*hématurie*, elle s'est montrée dans 11 observations dont 2 fois avec douleur offrant les mêmes caractères que dans les épithéliomas rénaux. La *tumeur* a paru dans trois cas seulement présenter des variations de volume, ce qui serait un signe en faveur d'une rétention liquide dans le bassinet et, par conséquent, une présomption en faveur d'un néoplasme de cette cavité.

En effet, il y a assez fréquemment prolongation de la tumeur vers l'uretère et, par suite, hydronéphrose, hématonéphrose ou pyonéphrose possibles. La tumeur peut donc simuler une rétention d'origine calculeuse ou de cause indéterminée. Il faut se rappeler aussi que l'hématonéphrose *isolée* peut être la conséquence de traumatismes du rein, de *lithiase* avec rétention, d'hydronéphrose devenue hémorragique.

La coexistence de l'hématonéphrose avec une tumeur du rein peut à la rigueur être expliquée par une tumeur de la vessie oblitérant les uretères. Restent comme procédés de diagnostic certain la cystoscopie et à la rigueur le cathétérisme urétéral permettant de ramener avec le sang les cellules de la tumeur.

Le rein malade est d'ailleurs suppléé par l'autre, à moins qu'il n'y ait développement simultané de tumeurs à gauche et à droite. Les observations de

Diettrich, Lancereaux, Butte, Colleville, Furbringer où des *accidents urémiques* ont été signalés, constituent des exceptions. Plusieurs complications peuvent précipiter le dénoûment : en premier lieu la répétition des hémorragies, rarement assez abondantes pour causer la mort, mais amenant à leur suite un affaiblissement progressif contre lequel les malades ne peuvent réagir. Bright a mentionné une hémorragie intra-péritonéale consécutive à la rupture d'une tumeur; Rayer, la perforation du duodénum suivie de melæna et la possibilité d'une péritonite suraiguë; Jeannel [1], des accidents d'occlusion intestinale; Cornil, la destruction de la colonne vertébrale et la compression de la moelle avec paraplégie complète; enfin, Guillet indique comme complication ultime possible l'embolie pulmonaire.

La forme *complète* du cancer rénal correspond à l'évolution d'une tumeur douloureuse accompagnée d'hématuries terminée par émaciation et marasme. On l'observe dans 58 observations sur 117 (Guillet). Les relevés de Chevalier donnent une proportion plus forte pour le cancer de l'adulte : 75 pour 100. Que faut-il penser des formes frustes ou incomplètes? La variété caractérisée par la présence d'une *hypertrophie notable du rein*, avec *douleur lombaire sans hématurie*, ne peut être considérée comme fruste. Malgré l'absence d'hématurie, la maladie est facile à reconnaître ; il convient d'ailleurs de défalquer des formes soi-disant frustes les observations où le pissement de sang survenu pendant les premières périodes de l'affection est resté méconnu des malades, soit qu'ils n'en aient pas compris la signification, soit qu'ils en aient perdu le souvenir.

On ne peut admettre facilement la possibilité d'une *forme hématurique sans tumeur*, car si la maladie progresse, la tumeur apparaîtra, c'est un signe presque constant. Il peut y avoir à la rigueur une période hématurique prémonitoire et non une forme hématurique proprement dite; en pareil cas l'hémorragie reste pendant quelque temps le symptôme initial. D'ailleurs Rayer, qui le premier indiqua cette forme, dit que pendant la vie elle peut être plutôt soupçonnée que reconnue; il n'en publie pas d'observations.

Quant à la *forme latente* de Rayer, elle comprend des observations où il n'y a ni tumeur, ni douleur, mais où certainement le cancer est secondaire, et représenté par de petites masses épithéliales disséminées dans les deux reins ; c'est une disposition sans importance pour le fonctionnement régulier de l'organe.

On pourrait considérer comme latente la variété de cancer du rein débutant par des phénomènes cachectiques et une émaciation notable. Pour cette forme Chevalier donne la proportion de 14 pour 100 chez l'enfant, de 18 pour 100 chez l'adulte. Dans un fait de ce genre observé chez un malade qui n'avait éprouvé aucun désordre du côté du rein et des urines, mais qui était déjà très amaigri, Guyon procédant à un examen méthodique trouva une volumineuse tumeur. Ce n'est dans ce cas particulier ni une forme latente ni une forme cachectique, mais un exemple de tumeur sans douleur et sans hématurie.

Nous avons cependant publié une observation qui peut être considérée comme *une forme latente de cancer du rein.* Le noyau cancéreux était de petit volume, le rein dans son ensemble légèrement hypertrophié. L'attention

[1] Jeannel. Contribution à l'étude des tumeurs du rein infiltrées dans le mésentère. *Congrès de chir.*, 1886.

avait été attirée du côté du rachis qui présentait une déformation à la partie inférieure de la région cervicale, le diagnostic de mal de Pott avait été porté. La mort survint par le fait d'une maladie accidentelle, les vertèbres étaient envahies par une tumeur molle du même type épithélial que l'épithéliome du rein.

Dans une autre observation, exceptionnelle aussi dans son genre, on ne releva dans les antécédents du malade aucune hématurie; en explorant l'abdomen sous le chloroforme on ne perçut qu'une tuméfaction profonde faisant corps avec la colonne vertébrale. La paroi abdominale, et surtout la région lombaire, était œdémateuse, des veines très apparentes pouvaient être suivies au niveau du flanc. Le seul symptôme appréciable, en regard de tous ces signes négatifs touchant l'origine de l'affection, était une *douleur violente* occupant la région lombaire avec irradiation du côté du bas-ventre et du testicule; le malade était pâle, amaigri, les douleurs lombo-abdominales étaient continues, avec redoublements paroxystiques extrêmement pénibles.

Une incision exploratrice fut négative, la mort survint quelques semaines après cette tentative opératoire par les progrès de la cachexie douloureuse. Ce fait est encore un exemple de forme incomplète et irrégulière de cancer du rein que l'on peut appeler *forme douloureuse*, c'est presque une forme fruste, car en pareille circonstance le diagnostic ne pourrait être affirmé. L'autopsie démontra l'existence d'un *cancer atrophique* du rein avec périnéphrite cancéreuse englobant les veines et les nerfs au niveau des trous de conjugaison. On doit reconnaître que la ténacité de la douleur, sa violence, la cachexie qui l'accompagnait, étaient des symptômes favorables à l'idée d'un cancer profond ayant envahi la colonne vertébrale. L'absence de tumeur appréciable autorisait à supposer que le point de départ était ailleurs que dans le rein.

Parmi les *formes rares* de cancer du rein, il faut ranger celles qui présentent des pulsations isochrones aux battements cardiaques et parfois même un bruit de souffle. Dans une observation de Holmes, il y avait dans la région lombaire et la fosse iliaque gauche une *tumeur pulsatile*, le souffle perçu au niveau de la tumeur était doux; dans un fait de Ballard, il était si intense que Bright, après avoir examiné le malade, diagnostiqua un anévrysme de l'artère rénale. Langstaff, Bristow, ont signalé des faits analogues.

Certains cancers du rein peuvent contenir de *gros kystes remplis de sang*; on perçoit la fluctuation par la palpation profonde. Enfin, il existe un cas d'Abele, cité par Guillet, d'une tumeur du rein tellement volumineuse qu'elle distendit les parois abdominales et se fit jour au dehors après les avoir ulcérées et rompues. La tumeur entraîna avec elle une anse d'intestin qui se gangrena et donna lieu à un anus contre nature.

Diagnostic. — Il est facile d'établir en général le diagnostic de cancer du rein. Les exceptions assez nombreuses à cette règle concernent des faits trop disparates pour que l'énumération complète en puisse être faite ici. Déjà nous avons donné plus haut quelques exemples de formes exceptionnelles qui ne sont justiciables d'aucun examen méthodique puisque les signes pathognomoniques font défaut. Les épithéliomas du rein ne donnant lieu qu'assez tardivement à des noyaux erratiques, on ne saurait rapporter avec vraisemblance à une tumeur de cet organe une lésion de la peau ou de la colonne vertébrale puisque l'affection rénale n'est même pas soupçonnée.

Lorsque la tumeur est déjà visible dans le flanc, on la différenciera des *néoplasmes de la paroi abdominale* en ce que ces derniers restent superficiels et deviennent immobiles lorsque les muscles droits se contractent, tandis que les cancers du rein conservent la faculté de ballotter et restent profonds; jamais d'ailleurs les tumeurs de la paroi ne sont séparées du doigt qui percute par un organe sonore.

Les *néoplasmes du foie* font souvent saillie au-dessous des fausses côtes; quand ils atteignent un certain volume, ils soulèvent et projettent au dehors la paroi costale en donnant lieu à une déformation caractéristique, le foie éprouve en même temps un mouvement de bascule qui met son bord antérieur net et tranchant en contact avec la paroi antérieure de l'abdomen. La matité se prolonge souvent assez haut, jusqu'au mamelon, l'intestin ne s'interpose pas entre la paroi abdominale et le foie cancéreux.

A la limite du foie, on trouve presque constamment une zone de sonorité correspondant au côlon transverse; la tumeur dans son ensemble obéit aux mouvements respiratoires. Des néoplasmes et des kystes de la face inférieure du foie, ou appartenant à des foies déformés, peuvent avoisiner l'ombilic sans déjeter les côtes; ils se différencieront cependant des tumeurs du rein, car ils ne cèdent pas à l'impulsion que transmet la main postérieure dans le phénomène du ballottement. Ce signe joint à l'existence d'un varicocèle permettra de distinguer les tumeurs du rein quand elles ont acquis un certain volume. Si en même temps que le foie est hypertrophié, le rein est le siège d'une tumeur, on pourra par la palpation bimanuelle et le ballottement déterminer exactement ce qui appartient à chacun des deux organes (Guillet).

Du côté gauche, l'*augmentation de volume* de la rate se manifeste par un plan résistant qui élargit la base du thorax. Son bord interne aigu et tranchant offre habituellement une ou plusieurs encoches assez profondes vers la partie moyenne. La matité remonte du côté de l'aisselle, et la tumeur obéit aux mouvements respiratoires.

Mais, ainsi qu'on le sait, les cancers du rein gauche remontent souvent dans l'hypocondre avant de se porter en bas et de se mettre en rapport avec la paroi abdominale; ils se comportent en somme pendant quelque temps comme les hypertrophies spléniques.

D'autre part, si les tumeurs de la rate peuvent se déplacer, elles ne ballottent pas, et ne s'accompagnent jamais de varicocèle; elles s'éloignent en arrière de la colonne vertébrale où la matité paraît moindre (Dickinson). On les observe surtout dans l'impaludisme et la leucocytémie : l'examen du sang et des ganglions devra donc entrer en ligne de compte.

Les néoplasmes du rein se reconnaissent en partie, disions-nous, à la zone de sonorité que la percussion délimite au-devant d'elles, surtout du côté gauche. Cependant beaucoup de tumeurs abdominales sont dans le même cas. Ainsi les *tumeurs du mésentère*, les *tumeurs rétropéritonéales*, celles des ganglions lombaires et du *pancréas* en particulier, sont presque toujours recouvertes par l'intestin. Elles débutent habituellement par la partie moyenne au niveau de l'ombilic (Tillaux). En même temps que leur évolution se poursuit, les anses de l'intestin grêle sont rejetées de chaque côté dans les hypocondres (Augagneur); en outre, les tumeurs du mésentère sont toujours remarquables par leur extrême mobilité.

Les néoplasmes du rein ne sont ni médians ni mobiles en général. J. Bœckel

a cependant signalé le fait d'un kyste hydatique du rein qui pouvait être transporté sans effort de gauche à droite. On doit songer aussi à la possibilité d'un rein unique en fer à cheval occupant la ligne médiane.

Les *tumeurs de l'épiploon* ont leur point d'origine dans une région para-ombilicale; se rapprochant par cette localisation des tumeurs du mésentère, elles s'en séparent parce qu'en général elles sont mates et non recouvertes par l'intestin.

Les tumeurs des *capsules surrénales* sont rarement volumineuses; quand elles atteignent de grandes dimensions, elles envahissent presque toujours le rein et sont presque impossibles à distinguer des cancers de cet organe (Guillet).

La matité du rein peut se confondre en haut avec celle du foie. Des tumeurs rénales peuvent également, en se développant vers les parties inférieures, se mettre en contact avec l'utérus, l'ovaire, que ces organes soient normaux ou le siège de productions accidentelles (corps fibreux, kystes, etc.). Le toucher vaginal, et la recherche du ballottement permettront de lever les doutes et d'attribuer à chaque organe ce qui lui revient dans la déformation de l'abdomen.

Les difficultés du diagnostic sont plus grandes dans l'hypothèse inverse, lorsqu'une tumeur ovarique à point de départ médian vient par un de ses prolongements élire domicile dans l'une des régions lombaires. L'idée d'un cancer du rein est de prime abord difficile à écarter, à plus forte raison si la tumeur ovarique est, par exception, adhérente à l'intestin et que la percussion mette cette particularité en évidence. On se souviendra, avant de prendre parti, que les tumeurs de l'ovaire attirent l'*utérus en haut* et que les grosses tumeurs du rein le refoulent et l'abaissent.

Le ballottement, si précieux pour établir l'existence d'une tumeur maligne du rein, aurait été retrouvé sur un cancer de l'intestin grêle (Albarran), du côlon (Chaput), sur un kyste dermoïde de l'ovaire gauche muni d'un long pédicule, et sur un kyste hydatique surrénal (Tuffier). Ce dernier auteur admet aussi le *ballottement hépatique* et *celui du côlon descendant* distendu par des matières stercorales. Mais, ainsi que le fait remarquer Guyon, si l'impulsion donnée par la main postérieure est produite par deux ou trois doigts seulement dans l'aire du sinus costo-vertébral, on évite d'empiéter sur la partie inférieure de l'hypocondre et l'on a toutes chances de ne mobiliser que le rein et par conséquent de donner une grande précision au diagnostic quand le phénomène est constaté.

Toute tumeur offrant ces caractères sera donc rapportée au rein. En résulte-t-il qu'on soit en présence d'un cancer ou d'un sarcome? Assurément non, car on ne peut toujours affirmer qu'une tumeur est solide et de plus, au niveau des cancers et des sarcomes, on peut percevoir une fausse fluctuation. On sait aussi que les kystes du rein congénitaux ou acquis, les kystes hydatiques, les hydronéphroses, les pyonéphroses ont pu être confondus avec des tumeurs solides (Chevalier). Cette erreur est à peu près inévitable si la paroi de la poche est très épaisse, ou si la paroi abdominale ne peut être déprimée, d'où l'utilité de ponctions exploratrices.

Quand la tumeur s'accompagne *d'hématuries*, le diagnostic s'impose pour ainsi dire; si les hématuries se montrent seules ou prématurément, on peut confondre les tumeurs du rein avec beaucoup d'autres affections des voies uri-

naires. Ce diagnostic différentiel a déjà été fait en grande partie à l'article *Hématurie*. Nous avons indiqué quels étaient les caractères des hématuries traumatiques simples, inflammatoires, calculeuses, spontanées, dues aux tumeurs du rein et de la vessie.

Malgré les différences tranchées que présentent ces hématuries d'origine si diverse, il existe des erreurs inévitables. Guillet rapporte une observation d'hématurie calculeuse qui, au lieu d'apparaître à l'occasion d'un trauma, et de cesser par le repos, prit pendant plus de quinze jours les allures d'une hématurie spontanée ; cependant il existait un calcul arrêté à la partie inférieure de l'uretère, ainsi que le démontra le palper abdominal combiné au toucher rectal.

Plus loin, le même auteur rapporte un fait de *pyélo-néphrite suppurée* qui était accompagnée d'hémorragies abondantes et répétées au point que le diagnostic de tumeur maligne du rein fut émis comme le plus probable. Au début de la *tuberculose rénale*, si les organes génitaux sont indemnes, et qu'il n'y ait pas de phénomènes de cystite, la période d'incertitude peut se prolonger.

Quant aux *tumeurs de la vessie*, on sait qu'elles saignent abondamment, à intervalles d'autant plus rapprochés que leur développement s'achève, et que pendant la période hématurique, à peine la vessie est vidée et lavée, le sang réapparaît dans la sonde ayant servi au lavage. Très rarement les hématuries d'origine rénale sont assez abondantes pour donner lieu à ce signe ; il a cependant été noté par Albarran. Guillet cite une observation très curieuse d'un cancer du bas-fond de la vessie, qui avait comprimé l'un des uretères et déterminé une hydronéphrose; le malade avait eu des hématuries violentes qui, coïncidant avec une tumeur rénale, avaient été attribuées à celle-ci.

L'hématurie produite par le strongle géant se rapproche parfois de celle des néoplasmes. L'étude attentive des urines fera souvent reconnaître, soit des fragments, soit des œufs du parasite.

On peut avoir toute raison de penser à un cancer du rein par les caractères mêmes de l'hématurie, sans toutefois en avoir la certitude, l'exploration méthodique des deux régions lombaires ne donnant aucun résultat. Vu l'importance d'un diagnostic précoce, on pourrait avoir recours à différents procédés d'examen dont les plus recommandés sont : 1° le cathétérisme des uretères pratiqué suivant la méthode de Pawlik avec ou sans aspiration; 2° l'examen *cystoscopique* fait avec l'appareil de Grünfeld à lumière externe, les *endoscopes* de Nitze et Leiter à lumière interne et le *mégaloscope* de Boisseau du Rocher. Ces instruments permettent de constater *de visu* l'uretère qui saigne, et d'explorer les parois de la vessie. Tous ces appareils doivent être dans un état de propreté absolue, car ils ont plusieurs fois déterminé des accidents sérieux d'infection.

Pour établir la variété de la tumeur rénale on peut avoir recours à la ponction exploratrice; cependant cette intervention n'est légitimée que si l'on soupçonne la présence d'une poche kystique; car, au-devant des tumeurs solides, l'intestin peut avoir contracté des adhérences et se trouver atteint par le trocart. On conseille plus volontiers l'*incision exploratrice*, opération beaucoup mieux réglée, toujours exempte de danger, comme en témoignent 25 faits de Gross et 42 de Newmann; Simon, Morris, Le Dentu, Chevalier, la recommandent. Les renseignements que fournit cette incision sont beaucoup plus précis; souvent cette méhode constitue une véritable opération préliminaire qui conduit sans perte de temps à la néphrectomie.

Quand on aura la certitude qu'on se trouve en présence d'une tumeur solide du rein, on pourra quelquefois en soupçonner la nature par les renseignements pris auprès des malades. Le *lipome* du rein est une affection rare qui appartient tout entière à l'histoire des urétérites et des pyélites (Godard, Lacrampe, Lousteau, Hartmann, Hallé); les *fibromes* ne s'accompagnent jamais d'hématuries, les *adénomes* simples et enkystés sont méconnus, les adénomes prolifères ou végétants se confondent avec les épithéliomas et le cancer. Le diagnostic différentiel des tumeurs rénales avec hématurie se trouve limité en pratique courante au sarcome et à l'épithélioma.

Au point de vue descriptif, cette question offre un certain intérêt; au point de vue pronostique, elle est secondaire, puisque les deux affections sont incurables. Il faut rappeler que l'épithélioma s'observe surtout de 40 à 60 ans, que les hématuries qui l'accompagnent sont fréquentes et profuses, les douleurs assez marquées, et la cachexie parfois rapide. La durée est en moyenne de 3 ans à 3 ans 1/2, la propagation est la règle. Le sarcome de l'adulte est moins fréquent que le cancer; il est beaucoup moins hémorragique que l'épithélioma; sa *durée moyenne* est, au contraire, plus étendue puisqu'elle peut atteindre 5 à 6 ans environ. Le sarcome est la tumeur habituellement observée chez l'enfant; il est souvent indolore, saigne peu, mais prend très vite un développement considérable, et la cachexie survient rapidement.

Le diagnostic de tumeur maligne du rein doit être fait aussitôt que possible, car l'opération n'est efficace que si elle est pratiquée de bonne heure. Avant d'opérer, on doit explorer très attentivement le rein supposé normal, et, si l'on a des doutes sur son intégrité, procéder à l'incision exploratrice par la voie lombaire.

Traitement. — Il est certain que tout traitement médical est frappé d'impuissance. On ne peut obtenir que l'atténuation des douleurs et peut-être la diminution des hémorragies. Mais, le diagnostic fait, la seule question importante est celle de l'opération. L'opération est contre-indiquée si la tumeur est très volumineuse, si le malade est affaibli, si l'on a la certitude qu'il existe déjà une propagation aux ganglions ou aux vaisseaux.

L'opération est la seule ressource contre les tumeurs de petite et de moyenne dimension. Deux méthodes opératoires ont été préconisées : la *néphrectomie* par la voie lombaire, la *néphrectomie* par la voie abdominale. Sans insister sur le détail de ces opérations que l'on trouvera décrites dans les thèses de Guillet et Chevalier, dans l'article de Tuffier et d'Albarran, et dans les *Traités spéciaux*, nous dirons que, d'après Chevalier, l'*extraction transpéritonéale* donne pour le sarcome et le cancer réunis une mortalité notablement plus faible que la néphrectomie lombaire.

La plupart des chirurgiens sont favorables à l'opération par la voie lombaire, sauf dans les cas de tumeurs très volumineuses. Presque tous sont unanimes à déconseiller l'opération chez l'enfant et le vieillard.

Il existe quelques observations où la récidive ne semble pas s'être reproduite aussi bien pour les tumeurs du rein que pour celles du bassinet. En tout cas, la thérapeutique chirurgicale se résume aujourd'hui en cette formule : opérer le plus tôt possible à moins de contre-indication majeure.

[*BRAULT*.]

CHAPITRE XXI

DÉGÉNÉRESCENCE KYSTIQUE DES REINS

L'histoire anatomique et clinique de cette maladie n'a été complétée que dans ces derniers temps. Mais, principalement au point de vue pathogénique, des explications nouvelles ont été présentées : aux opinions, plus ou moins ingénieuses, attribuant dans la production des kystes ûn rôle efficace à l'oblitération des tubes et à leur distension par les urines retenues, s'est substituée une théorie qui accorde une plus grande part à l'activité des épithéliums. Dans cette hypothèse la dégénérescence kystique n'est plus une affection accidentelle, mais une évolution épithéliale particulière.

Par suite, le sujet se trouve tout naturellement délimité. On doit laisser à l'écart la description des kystes rénaux, rares ou isolés, pour s'attacher uniquement à l'exposé de l'affection où l'organe tout entier a subi la transformation kystique. La *dégénérescence kystique* ainsi comprise est entièrement du ressort de la médecine, il y a tout avantage à l'étudier isolément et à la distinguer des *kystes simples*, des *kystes hématiques*, des *kystes hydatiques* dont le diagnostic, pour être difficile, n'en doit pas moins être recherché avec le plus grand soin.

Un fait domine l'étude de la dégénérescence kystique ; c'est qu'elle ne comporte pas de traitement chirurgical, l'indication opératoire devant être réservée aux faits exceptionnels, où l'affection est unilatérale, si tant est que le diagnostic puisse en être établi. La mort a plusieurs fois été la conséquence d'une néphrectomie faite sans discernement. Par contre, les gros kystes solitaires, certains kystes sanguins associés souvent à des tumeurs, les kystes hydatiques, une fois reconnus, peuvent être opérés avec avantage. Les kystes simples et les kystes hydatiques n'ont pas une évolution fatale et progressive, ils deviennent gênants par leur volume; les hydatides provoquent aussi l'explosion d'accidents graves qu'une opération faite en temps opportun arrête et qu'une intervention hâtive peut prévenir.

Puisqu'il est démontré que les productions kystiques correspondent à une évolution différente et sont justiciables d'une thérapeutique contraire, on peut rejeter la division générale de Kœnig sur les tumeurs kystiques du rein, qui embrasse des affections cliniquement distinctes.

Les kystes multiples du rein entrevus par Hufeland, et appelés d'abord par lui *dégénérescence kystique*, ont été décrits par Rayer en même temps que les kystes simples, sous le nom de *dégénérescence enkystée générale*, et par Cruveilhier sous celui de *transformation kysteuse des reins*. Virchow (1855) décrivit le *rein polykystique congénital*.

Les travaux ultérieurs ont établi la simultanéité du développement de kystes multiples dans le foie et dans le rein (Michalowiz, Courbis, Juhel-Rénoy, Sabourin). L'étude pathogénique des productions kystiques, à peine ébauchée

au moment de la publication de ces travaux, est aujourd'hui presque complètement éclaircie. Les kystes, considérés tout d'abord comme dépendants de la néphrite interstitielle, sont regardés actuellement comme l'expression d'une évolution kystique particulière (Laveran, Cornil et Brault, Gombault et Hommey, Lejars).

Anatomie pathologique et pathogénie. — Les caractères anatomiques de la dégénérescence kystique du rein sont des plus tranchés. La dégénérescence peut être portée à un si haut point, dit Rayer, qu'il ne reste presque plus trace des substances rénales; alors les fonctions urinaires sont presque suspendues ou perverties, et des lésions fonctionnelles graves d'autres appareils, surtout de l'appareil cérébro-spinal, déterminent la mort.

Dans la plupart des cas, en effet, le rein n'est plus reconnaissable, il est complètement transformé en une série de poches kystiques dont l'ensemble donne à l'organe l'apparence grossière d'une *volumineuse grappe de raisin*. Cette disposition se trouve reproduite dans presque tous les traités d'anatomie pathologique (Cruveilhier, Rayer, Virchow, Lancereaux, etc.).

Un examen plus attentif montre que les grains représentés par les kystes sont de dimensions inégales et de coloration différente. La transformation est étendue aux deux reins. Sur 66 observations analysées dans une revue postérieure à sa thèse, Lejars [1] cite un seul fait de Frerichs où la tumeur n'était pas bilatérale. Les deux reins ont à peu près le même aspect; il n'est pas rare cependant de trouver des différences de poids assez considérables, l'un des organes étant beaucoup plus développé que l'autre, déjà volumineux d'ailleurs.

Les kystes sont séparés les uns des autres par de simples travées et des cloisons filamenteuses très ténues, qui ne mettent aucun obstacle à leur développement au niveau des faces et des bords. On a remarqué que c'était au niveau de la face antérieure et des extrémités que les kystes prenaient leur plus libre expansion. En arrière et du côté du hile, leurs dimensions sont moindres. De la grosseur d'un pois ou d'une petite noisette, ils atteignent, sur la face antérieure, le diamètre d'un gros grain de raisin et peuvent exceptionnellement acquérir un volume plus considérable. Les plus gros siègent presque toujours aux extrémités (Brodeur) et sont en général peu nombreux. Jesse a cité une observation où le rein ne contenant que douze kystes était presque complètement détruit.

La *coloration* des reins polykystiques est assez curieuse. La plupart des cavités sont transparentes, remplies d'un liquide clair, laissant passer facilement les rayons lumineux. Toutes les teintes peuvent y être observées, le liquide est souvent citrin avec des reflets vert clair; souvent aussi jaunâtre ou ambré; quelquefois rose, rouge, brun, noir, ayant perdu toute transparence. Quand les kystes jaune verdâtre prédominent, la comparaison de la tumeur polykystique avec une grappe de raisin est assez exacte; quand les teintes sont différentes, l'ensemble rappelle mieux une grappe dont les grains sont arrivés à des degrés variables de maturité.

On voit s'échapper une grande quantité de liquide des cavités libérées par la section; l'aspect général du rein sectionné suivant sa longueur est celui

[1] F. Lejars. *Du gros rein polykystique de l'adulte.* Thèse, 1888: et les Kystes du rein. *Gaz. des hôp.*, 1889.

d'un tissu caverneux dont les alvéoles se touchent; leurs dimensions sont très inégales, leur contour obrond plutôt que nettement circulaire, en tout cas jamais polyédrique. A la surface des plus grands kystes, on remarque souvent que la paroi est repoussée par un kyste sous-jacent, formant une saillie trans-

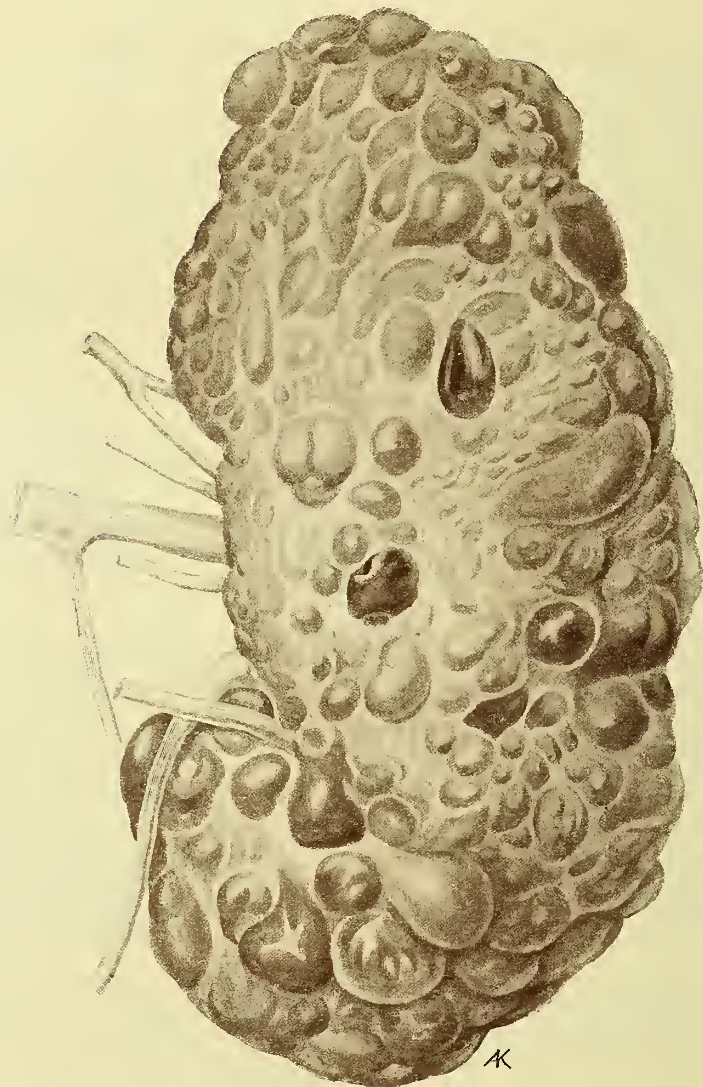


Fig. 52. — Rein droit vu par sa face postérieure, d'après la fig. 1 (planche XXVI de l'atlas de Rayer).
« La plupart des kystes contenaient une humeur séreuse jaunâtre; les autres étaient remplis d'une matière brunâtre, aucun d'eux ne communiquait avec les conduits urinifères. Le rein était considérablement augmenté de volume; l'artère rénale se divisait en plusieurs branches, avant de pénétrer dans la scissure; la veine rénale envoyait directement une branche à l'extrémité inférieure du rein. Le rein du côté opposé offrait la même altération, la mort avait paru déterminée par des accidents cérébraux. »

parente à ce niveau. Les kystes empiètent ainsi les uns sur les autres, ceux dont la pression est la plus forte formant hernie dans les kystes contigus.

Sur une section, on juge nettement du peu d'épaisseur que présentent la plupart des cloisons interkystiques. On peut se rendre compte également par ce

simple examen, aidé si besoin de la loupe, du faible développement que présente le tissu conjonctif et de la prolifération exubérante des cavités épithéliales, tellement pressées les unes contre les autres, que, suivant la remarque de Rayer, il ne reste plus trace de substance rénale. La charpente fibreuse se

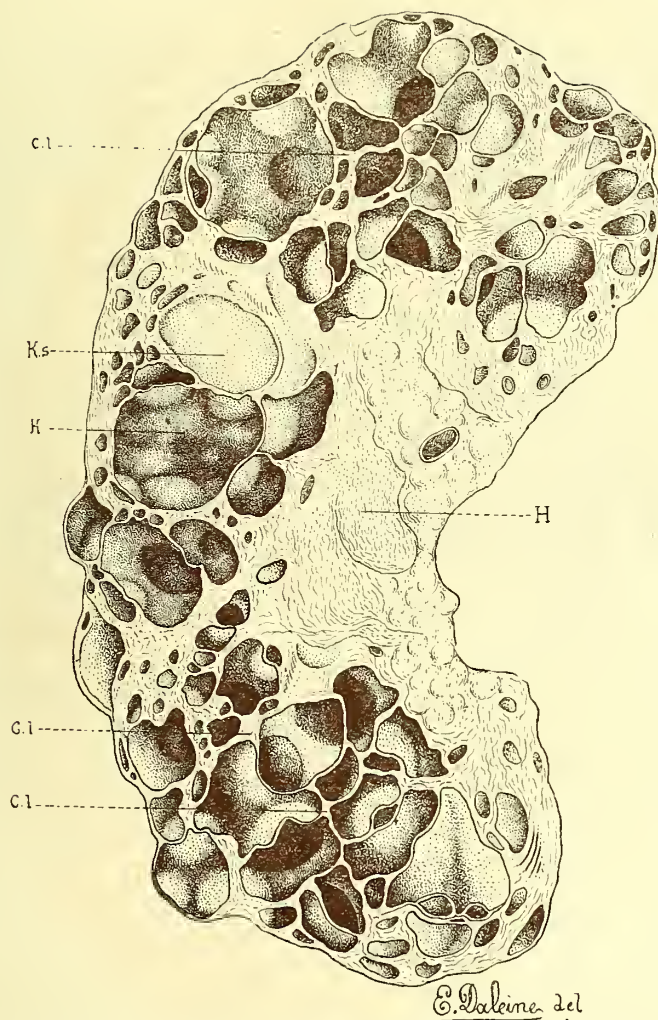


Fig. 53. — Vue d'ensemble d'un rein polykystique coupé suivant son grand diamètre et parallèlement aux deux faces.

L'organe est transformé en une multitude de poches indépendantes les unes des autres. Dans la cavité des plus grands kystes *K*, on aperçoit, par transparence, la saillie formée sur l'une des parois par les poches contiguës. Cette disposition se retrouve sur plusieurs points de la figure; les saillies sont représentées tantôt de face *Ks*, tantôt de profil. Les kystes sont séparés les uns des autres par des cloisons *Cl*, *Cl*, *Cl* très minces et presque toujours transparentes.

La pièce ayant été conservée pendant longtemps dans la liqueur de Müller, puis durcie par l'alcool, les cavités étaient remplies par des blocs semblables à ceux représentés en *MM*, figure 48. Ces blocs ont été enlevés pour permettre l'examen des parties profondes. Le hile du rein *H* est la seule région où le tissu fibreux soit appréciable.

retrouve intacte ou légèrement épaissie au niveau du hile; dans certains cas aussi la capsule d'enveloppe est plus dense, la paroi des kystes est en ces points opaque blanchâtre, et privée de transparence.

Le *contenu* des eavités est limpide, très fluide, assez fortement albumineux. Dans 112 grammes de liquide on préeipite 39,6 d'albumine (Duguet). Des sels s'y trouvent en suspension (ehlorures, phosphates), eomme dans la plupart des liquides organiques; on y reeonnaît aussi de l'urée, rarement de l'aeide urique.

Cependant le eontenu des kystes diffère sensiblement de l'urine, non seulement par la présenee habituelle de l'albumine en assez grande quantité, mais paree que l'urée s'y retrouve dans des proportions très variables. Signalée par Gallois, eonsidérée eomme rare par Leeorehé et Laveran, elle est analysée dans les kystes par Strubing, qui en trouve 6 pour 100, par Duguet, donnant la proportion de 3,5 pour 100; depuis, Ebstein, Courbis, Faillant la mentionnent.

Au lieu de sérosité, on trouve parfois dans les kystes une matière jaunâtre ou brunâtre tremblotante, gélatiniforme, qui a les prineipales propriétés du mueus (Rayer). Le liquide est en effet filant, mais, la substanee ineluse dans les cavités peut offrir une eonsistanee plus grande eneore, elle est demi-solide et rappelle, bien qu'elle soit moins transparente, l'aspeet du cristallin. Lorsqu'on fait maeérer les reins pendant plusieurs mois dans les réaetifs durcissants, on trouve les kystes remplis de masses solides qui s'énueléent avee la plus grande faeilité (fig. 54).

Aux extrémités du rein, les kystes les plus volumineux sont parfois remplis d'une sérosité très fluide, tenant en suspension des milliers de paillettes et de lamelles micacées à reflet de naere, eonstituées par des eristaux de eholestérine.

Enfin, le sang mélangé à ees différents produits donne, suivant son abondanee, des tons qui varient du rose le plus pâle au noir. Dans d'autres observations, on a noté l'aspeet blanehâtre, opaque et laeteseent du liquide renfermé dans les kystes ; il s'agit là d'une véritable inflammation avee suppuration des poches, qui contiennent du pus franc, jaunâtre, épais, ou un liquide séro-purulent hémorragique à odeur urineuse et ammoniacale rappelant l'odeur de l'urine retenue dans les vessies atteintes de eystite aneienne. Outre la eholestérine, on reneontre quelquefois des tablettes de créatinine, de la leucine en boules (Pawlowski), enfin de petits eorpuseules arrondis à stries radiées et eoncentriques ne se eolorant ni par le carmin ni par l'iode (Laveran, Chotinsky) ; ees eorpuseules se rapproehent des boules de leucine.

En somme, c'est seulement dans les kystes les plus transparents que le liquide présente par sa eomposition une eertaine analogie avee l'urine ; mais dans ces kystes même, ainsi que dans tous les autres, il s'en écarte sensiblement.

Au *microscope*, les eavités kystiques de moyen volume sont traversées par des brides ou ineomplètement eloisonnées par des éperons dont l'extrémité libre dans le eentre du kyste est tantôt renflée, tantôt amineie. Dans le premier eas, il s'agit d'un fragment de kyste rompu dans le plus grand ; dans le second, d'une végétation papilliforme de la paroi. Les grands kystes paraissent uniloeulaires ; quelques-uns ne présentent en effet aueune eloison ou débris de eloison pouvant faire supposer qu'ils résultent du fusionnement de plusieurs kystes eontigus. Lorsque les kystes se développent rapidement, ils déterminent sur les parties les plus rapproehées une distension énergique; aussi reneontre-t-on parfois en un point de leur eirconférenee des glomérules sessiles.

Les glomérules peuvent aussi faire partie d'un système kystique beaucoup plus petit, ainsi que l'indique la disposition suivante : un glomérule de la dimension de celui qui est représenté figure 58, page 575, se trouvant refoulé vers son pédicule. La cavité glomérulaire a conservé son apparence habituelle, mais elle est traversée par une membrane flottante analogue à celle représentée en *m*, figure 55.

Il est donc probable que le système glomérulaire n'a pas été complètement séparé du tube contourné qui lui correspond et que tout au moins la partie adjacente de ce tube transformée en kyste est restée en rapport avec lui. Dans leur cavité, on voit flotter des membranes d'une extrême minceur, à la surface desquelles on distingue des noyaux pâles et ovoïdes au centre de cellules polygonales à protoplasma tellement ténu qu'il se colore à peine par les réactifs. Ces lambeaux protoplasmiques constituent le revêtement des kystes les plus volumineux.

Dans les poches de moyenne dimension, les épithéliums diffèrent peu de ceux

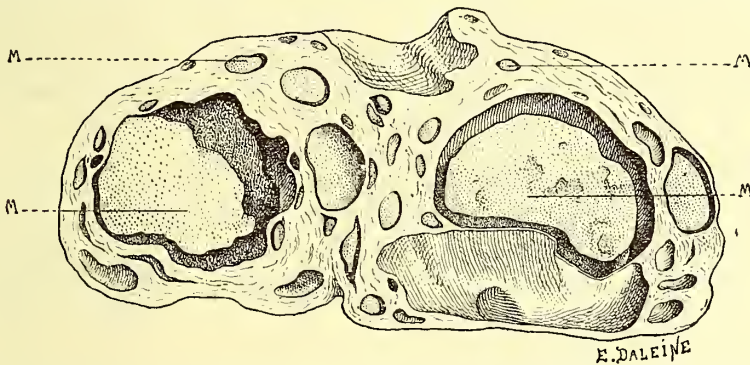


Fig. 54. — Section transversale faite non loin d'une des extrémités du rein polykystique représenté figure 53 (dessinée en grandeur naturelle).

On y voit des cavités de différentes dimensions contenant toutes des blocs solidifiés par les réactifs durcissants *M*, *M*, *M*, *M*. Ces blocs ont à peu près le même volume que les kystes dans lesquels ils sont contenus, car ils résultent de la coagulation de la substance muqueuse et filante, qui sur les pièces fraîches s'échappe au moment de la section.

Cette substance homogène est facile à écraser et présente à peu près les mêmes réactions microchimiques que celles que l'on rencontre dans les kystes multiloculaires de l'ovaire.

que nous venons de décrire, ils restent toutefois adhérents aux parois du kyste; plus la cavité est petite et plus les épithéliums sont faciles à distinguer ; tous n'ont pas la transparence et la minceur du revêtement des grosses poches. Le type le plus habituel de l'épithélium des cavités kystiques encore peu développées est une cellule cubique surbaissée qui tend à s'aplatir à mesure que le kyste augmente. De pareilles cellules tapissent complètement les végétations papilliformes intrakystiques.

Au voisinage des kystes les plus volumineux, dans l'épaisseur même des travées qui séparent plusieurs kytes distendus, on retrouve les tubes urinifères dont le diamètre peut être normal, mais dont la plupart sont aplatis et partiellement atrophiés. Dans d'autres points, on rencontre des tubes *morcelés* dont les *tronçons* contiennent une accumulation de cellules cubiques; cette disposition paraît en rapport avec le premier degré de l'évolution kystique. Enfin, quand la dégénérescence kystique n'est pas encore très avancée, certaines régions du rein sont encore occupées par des tubes perméables et des glomérules intacts.

L'abondance du *tissu conjonctif* autour des cavités a donné lieu à des interprétations très différentes. Nous avons vu précédemment que la plupart des auteurs regardaient les kystes multiples du rein comme la manifestation accidentelle d'une néphrite interstitielle. Dans cette hypothèse, le tissu fibreux préexiste à l'évolution kystique et représente le reliquat d'une ancienne inflammation. Gombault et Hommey ont soutenu l'idée inverse, beaucoup plus vraisemblable.

Ils remarquent avec Laveran que, dès qu'on s'éloigne des poches kystiques, les traces d'inflammation disparaissent, que souvent, la sclérose est plus marquée quand les kystes sont nombreux et tendent à se confondre, qu'enfin, autour des grands kystes et dans les cloisons la formation du tissu fibreux atteint son plus grand développement. L'épaississement de la charpente organique semble donc manifestement en rapport avec le volume et l'accroissement des kystes. C'est en quelque sorte une cirrhose accidentelle, de voisinage, comme le serait celle produite dans le foie par des poches hydatiques multiples, le kyste simple jouant ici le rôle de corps étranger. Cette explication, exacte peut-être dans sa généralité, n'a pas de valeur absolue, car on observe souvent des kystes d'un certain volume sans que le tissu conjonctif ait subi d'épaississement notable; en somme, la sclérose n'est pas la conséquence nécessaire de la présence des kystes.

Le mécanisme de la formation des kystes est encore incomplètement élucidé; on ne peut à ce sujet faire que des hypothèses. Rayer et les auteurs qui l'ont suivi ont remarqué la prédominance du développement des poches kystiques dans la substance corticale; l'examen histologique paraît confirmer cette manière de voir. Les kystes sont plus rares dans la pyramide, du moins on ne constate guère leur origine au niveau de cette région.

Les coupes pratiquées parallèlement à la direction des irradiations médullaires n'ont pas encore permis d'établir les modifications que subissaient les tubes droits avant leur transformation en kystes. On ne voit pas sur leur trajet de diverticules, de prolongements en doigt de gant, pouvant se transformer en kystes une fois séparés du tube principal. Mais comme, d'un autre côté, lorsque la transformation kystique est assez avancée, les poches forment autant de cavités n'ayant entre elles aucune communication, véritables cavités closes, il ne paraît pas douteux que cette séparation ne se soit faite simultanément sur plusieurs points.

D'après ce que la vue et le microscope permettent de constater, il n'y a aucune analogie entre cette lésion et les *altérations du rein consécutives à l'hypertension de l'urine* dans les tubes à la suite d'une obstruction simple. On sait, par de nombreux travaux, que la ligature, la compression et l'obstruction *lentes* de l'uretère amènent à la longue la distension des tubes situés au-dessus de l'obstacle; la *rétro-dilatation* ne s'exerce pas indifféremment sur tous les systèmes tubulaires, elle porte ses effets sur un certain nombre d'entre eux, les autres restant indemnes.

Le tube urinifère, atteint présente sur toute sa longueur, depuis les calices jusqu'au glomérule, les effets de cette augmentation de pression; au degré le plus accusé le bassinet apparaît distendu, les calices refoulés et agrandis, la substance médullaire atrophiée et le rein réduit à l'état de coque membra-

neuse servant de paroi aux poches ainsi produites. Toutes les anfractuosités communiquent entre elles et avec les voies d'excrétion ; l'uretère et le bassinet étant ouverts, elles s'affaissent, la surface du rein se plisse et se flétrit.

Dans la dégénérescence kystique, au contraire, *chaque poche peut être vidée séparément*. La section longitudinale n'atteint qu'une petite quantité de kystes qui se vident, tous les autres restent remplis. La partie active et sécrétante du

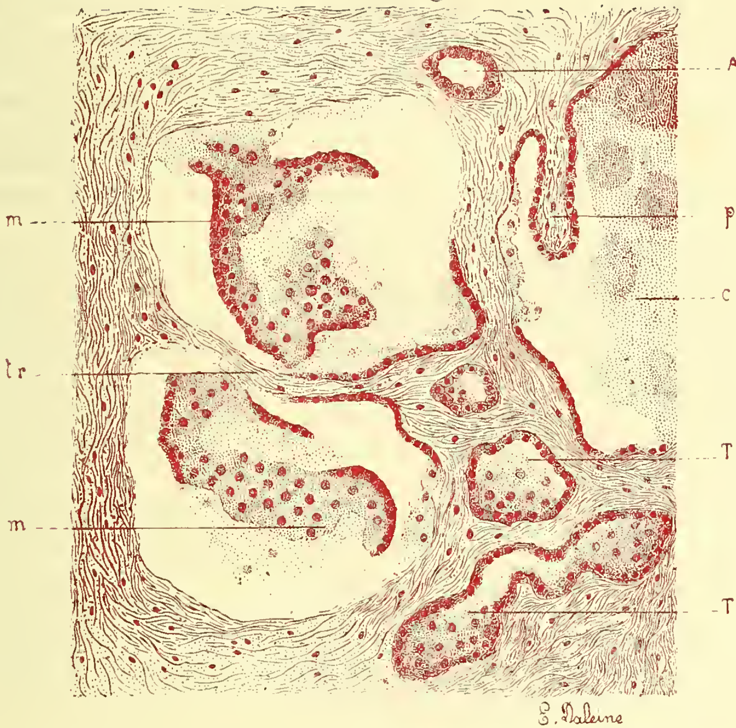


Fig. 55. — Aspect des cavités kystiques en voie de développement.

La figure montre trois poches à peu près de mêmes dimensions.

Toutes sont tapissées par un épithélium plat qui se présente soit de profil quand il reste adhérent à la paroi des cavités kystiques, soit de face quand il en est séparé. La membrane épithéliale *m*, *m*, détachée de la paroi, flotte dans l'intérieur des kystes en formant des replis : son extrême minceur explique qu'elle puisse se déchirer facilement. Elle est formée de cellules aplaties, adhérentes entre elles, qui paraissent cubiques vues de profil et régulièrement polyédriques vues de face, ainsi qu'on peut le constater dans le haut de la figure.

Les kystes sont séparés les uns des autres par des travées de tissu conjonctif parfois très minces *tr* qui finissent par se rompre, d'où la communication de deux cavités entre elles. Des végétations fibro-épithéliales papilliformes *p* se rencontrent dans certaines poches ; quand elles sont nombreuses, la paroi du kyste offre un aspect frangé, mais cette disposition est beaucoup plus rare que dans les kystes de l'ovaire.

c, représente la substance muqueuse coagulée ; *A*, un tube du rein à peu près normal ; *TT*, deux tubes dans lesquels l'épithélium se modifie et présente déjà des analogies avec les cellules des kystes en évolution. C'est là certainement le point de départ de kystes qui peuvent devenir très volumineux.

rein n'est pas repoussée à la périphérie sous la capsule, elle est masquée par le développement considérable des kystes et se trouve répartie dans leurs intervalles. L'idée d'une néphrite interstitielle antérieure ne peut donner le moindre éclaircissement sur le mécanisme de leur formation. Elle peut sans doute expliquer le morcellement des tubes, mais nullement la distribution régulière des poches kystiques.

[BRAULT.]

Les légères traces d'inflammation qu'on observe dans les travées séparant les cavités, peuvent être, avec grande vraisemblance, considérées non comme primitives, mais comme secondaires. A quel moment de la néphrite d'ailleurs l'évolution kystique commencerait-elle à apparaître? On ne peut accepter en effet que les kystes se développent à la dernière période de l'atrophie, l'apparence du rein s'opposant à une pareille interprétation, et la disposition des kystes dans la néphrite interstitielle étant absolu ment différente.

On voit assez fréquemment, d'autre part, des reins de volume normal surmontés par deux ou trois kystes complètement isolés faisant à leur surface ou au niveau d'une de leurs extrémités une saillie volumineuse. Il y a dans cette disposition une variété intéressante de kystes accidentels évoluant en dehors de toute lésion rénale. Aussi, l'apparence du gros rein polykystique, où les poches présentent les mêmes dimensions à la surface et en profondeur, tend à faire supposer que le développement des kystes s'est fait simultanément sur un grand nombre de points et que l'évolution a suivi presque partout une marche parallèle.

A l'examen microscopique, il est impossible de suivre sur un tube donné toutes les phases de la lésion, aussi ne peut-on dire comment s'opère le morcellement et comment chaque tronçon ainsi isolé se transforme en kyste. En faveur de l'évolution kystique simple telle qu'elle est observée dans la mamelle, le testicule et l'ovaire, on trouve des tubes contournés dont l'épithélium est modifié, membraneux, lamellaire, et non loin, des cavités tapissées du même épithélium, remplies de liquide, repoussant à la périphérie tous les éléments normaux.

Aussi, bientôt l'aspect de l'organe est assez modifié pour que l'orientation des coupes suivant les irradiations médullaires reste sans profit.

Sur plusieurs reins en voie de transformation nous avons souvent trouvé des segments de tubes bourrés de cellules polygonales claires analogues à celles qui tapissent les grandes cavités. Ces points marquent sans doute le début des modifications que subissent les épithéliums avant leur disposition en kystes.

Brigidi et Severi ont décrit plus complètement des figures semblables avec dilatations moniliformes et proliférations épithéliales abondantes. Plus tard, quand les poches ont acquis une grande dimension, les épithéliums forment un revêtement régulier très fragile, se détachant de la paroi sous forme de larges membranes flottantes dans la cavité (voy. fig. 55).

A côté de ces arguments directs permettant de soutenir l'idée d'une évolution kystique et de reléguer au second plan l'hypothèse d'une rétro-dilatation et d'une néphrite chronique antérieures, il en est d'un autre ordre qui plaident dans le même sens. Gombault et Hommey ont, en effet, attiré l'attention sur la *présence de petits kystes* développés sur la muqueuse du bassinet et l'entrée de l'uretère au cours de la transformation kystique des reins. Ces kystes très superficiels et toujours de petite dimension prennent sans doute naissance dans les glandes qui ont été observées à ce niveau par Egli et Hamburger; d'après ces auteurs, c'est en ces points, en effet, qu'elles seraient abondantes; dans la partie inférieure de l'uretère elles manqueraient totalement.

Par ces recherches se trouve confirmée la tendance à une transformation kystique se généralisant au système urinaire dans toute son étendue.

Mais l'observation démontre que le développement des kystes peut se faire

ailleurs, le rein n'étant pas le seul organe où cette évolution se manifeste.

Lejars a pu recueillir 17 observations de dégénérescence kystique simultanée *du foie et des reins*. Wilks, Tavignot, Bristowe, Frerichs, Lancereaux publièrent les premières observations bientôt suivies des cas très probants de Chantreuil, Joffroy, Leboucher. L'explication pathogénique de la production des kystes multiples fut d'abord tentée par Malassez et Michalowicz, Courbis, Lataste, Chambard et poursuivie dans les observations de Juhel-Rénoy, Babinski, Sabourin. Pour tous ces auteurs la transformation kystique est subordonnée au développement d'une cirrhose antérieure, ce que nous n'acceptons pas.



FIG. 56. — Transformation des tubes dans certaines néphrites atrophiques.

Cette préparation a été faite sur un rein qui pesait 15 grammes. L'organe était criblé de petits grains de semoule transparents, dont les plus gros avaient le volume d'une tête d'épingle et les plus petits n'étaient visibles qu'à la loupe ou au microscope.

On voit sur la figure que la plupart des tubes sont remplis par une substance coagulée *c, c, c* ayant l'apparence de cylindres. Des épithéliums, on n'aperçoit plus que les noyaux aplatis entourés d'une très mince couche de protoplasma; à la partie inférieure de la figure se trouvent encore des tubes contournés de dimension normale ou légèrement dilatés, mais dont les cellules sont encore peu modifiées *T*. Le tissu conjonctif intertubulaire est légèrement épaissi, *t, t*.

Cette lésion n'est pas une véritable transformation kystique, car presque tous les tubes sont atrophiés. Dans les néphrites chroniques, les kystes solitaires ont la même structure que ceux de la dégénérescence kystique. Les kystes isolés sont aussi distincts de la dégénérescence kystique que les adénomes accidentels de l'épithélioma; les caractères histologiques sont analogues, l'évolution seule diffère.

Dans l'observation de Sabourin, le foie pesait *douze livres*. La dégénérescence kystique marche d'ailleurs plus lentement et se développe plus tardivement dans le foie que dans les reins, car, dans plusieurs observations, les kystes ne sont signalés que sous la capsule et du côté de la face supérieure, ils manquent dans l'intérieur même du foie. Dans quelques autres, il est dit que tout l'organe en contient. Michalowicz, Juhel-Rénoy, Babinski signalent la dilatation des canalicules biliaires et considèrent que l'aspect présenté par les tubes est dû à une rétro-dilatation.

La néoformation biliaire défendue par Malassez, acceptée par J. Rénoy, est surtout affirmée par Sabourin. D'après lui, il n'y aurait pas cirrhose à proprement parler, mais évolution fibro-épithéliale sous forme *de nodules échelonnés sur le trajet des voies biliaires*. A la néoformation d'un réseau de canalicules biliaires succède une transformation alvéolaire des conduits qui donne aux coupes l'aspect d'angiomes caverneux. Dans les angiomes caverneux biliaires certains sinus se développent aux dépens des autres et les grands kystes résultent de la confluence des petits kystes isolés. La paroi des grands kystes est formée pour la plus grande partie par le tissu conjonctif qui constituait le stroma du nodule fibro-épithélial et ensuite de l'angiome biliaire.

A regarder les choses de près, on reconnaît dans cette lésion du foie une *évolution épithéliale et kystique indépendante d'une cirrhose vraie, le tissu conjonctif développé autour des kystes ne paraissant en aucun point primer le bourgeonnement canaliculaire*. Certains auteurs ont signalé la présence de kystes dans d'autres organes, en même temps que la dégénérescence simultanée du foie et du rein se poursuivait. Caresme décrit des kystes dans l'utérus, Lancereaux dans le corps thyroïde et les vésicules séminales, Chotinsky dans les deux ovaires. N'y avait-t-il pas là simple coïncidence?

La *dégénérescence kystique du rein* observée *chez le nouveau-né* et chez le fœtus est une des affections qui démontrent le mieux l'allure spéciale de cette transformation si curieuse, car on y retrouve les mêmes cavités et le même épithélium que dans la maladie de l'adulte; nous y reviendrons. Il ne saurait être question dans cette dernière catégorie de faits, comme le supposait Virchow, de l'existence d'une néphrite interstitielle antérieure, elle n'aurait pas le temps d'évoluer, mais certainement d'une évolution épithéliale anormale. D'après une autre hypothèse de Virchow, le rein kystique de l'adulte pourrait dériver d'une transformation kystique partielle du rein fœtal dont le développement serait interrompu pendant un certain nombre d'années. On a remarqué en effet la coïncidence de cette altération ave des difformités congénitales : hydrocéphalie (Virchow); pieds bots (Having); bec-de-lièvre (Bartholin). Malgré les observations de Meckel, Bruckner, Heusinger, etc., cette théorie ne saurait être généralisée.

De toutes les théories émises au sujet de la pathogénie de la dégénérescence kystique, on peut donc éliminer l'origine congénitale, la théorie de la rétention et celle de la néphrite interstitielle antérieure, déjà repoussée en 1876 par Laveran. La seule explication plausible est celle qui a été défendue par Brissaud pour la maladie kystique de la mamelle où « les kystes sont épars, dans un parenchyme mammaire normal », par Gombault et Hommey, par nous-même et Lejars, insistant sur la bilatéralité de la lésion, sur l'accolement, et l'agglomération des kystes en une masse continue, de sorte qu'à une période avancée, en quelque point que porte la section, on trouve des cavités closes adossées, remplies souvent par une sorte de bouillie athéromateuse que l'on retrouve dans les productions similaires de la mamelle.

Comme le remarque également Malassez, le tissu du rein qui entoure le kyste est souvent dans un état d'intégrité absolue. Le même auteur a signalé des traînées épithéliales se prolongeant dans les parois du bassinet, ce qui constituerait un argument en faveur d'une théorie néoplasique. Ces lésions du bassinet sont-elles les mêmes que celles constatées par Gombault et Hommey,

c'est-à-dire de simples kystes? Conformément à la terminologie qu'il a acceptée, Malassez propose de rapprocher ces *épithéliomas mucoïdes* du rein de la dégénérescence kystique de l'ovaire et du testicule.

Mais, en terminant cet exposé, une remarque doit être faite. La maladie kystique du rein ne présente cette gravité que par l'importance de l'organe sur lequel elle porte. Malgré son caractère de tumeur épithéliale la rapprochant des processus néoplasiques, la dégénérescence kystique du rein n'a aucune tendance à se généraliser, elle n'affecte donc jamais l'allure d'un épithélioma kystique à tendance envahissante; c'est une transformation de l'organe sur place, analogue à celle que l'on peut suivre dans le foie, la mamelle et le testicule.

Symptômes. — La dégénérescence kystique des reins se caractérise surtout par une *marche insidieuse et une période latente* d'une durée qu'il est impossible de déterminer. Tous les auteurs qui ont abordé l'étude de cette maladie ont insisté sur cette absence prolongée de signes révélateurs, bien que les lésions trouvées à l'autopsie fussent considérables. Il est aisé de comprendre pourquoi il en est ainsi. La transformation kystique, s'opérant d'une façon insensible, est compatible pendant un laps de temps assez long avec une santé parfaite. Le travail morbide qui détruit le rein demande pour se manifester une longue préparation; au moment où apparaissent les premiers symptômes, la maladie est déjà fort avancée, aussi peut-il arriver qu'en très peu de temps des accidents mortels terminent une affection qui semble commencer à peine.

Rosenstein, Laveran, Marchand ont publié des observations où la dégénérescence kystique a été constatée chez des personnes ayant succombé à des maladies intercurrentes (tuberculose pulmonaire, pneumonie aiguë), sans que le moindre indice ait mis en éveil la sagacité du médecin.

On sait, d'autre part, que tous les ans on relève sur la voie publique des individus morts subitement, ou après une période comateuse très courte, et que l'on trouve porteurs d'une dégénérescence kystique méconnue jusqu'au dernier jour. Une terminaison aussi brutale n'est pas la règle. Dans la grande majorité des cas, les malades sont emportés à la suite de phénomènes convulsifs ou comateux de plusieurs jours de durée. Cette urémie n'est souvent précédée d'aucun symptôme antérieur, la phase terminale peut durer de un à huit jours. Les observations de Rayer appartiennent à cette catégorie.

Dans une autre catégorie d'observations, on est arrivé à reconstituer par un interrogatoire bien conduit un ensemble de signes qui attirent l'attention du côté du rein et permettent d'établir le diagnostic avec certitude. C'est souvent à la suite d'un traumatisme que les malades accusent les premiers symptômes de la maladie. Michalowicz cite un fait où la *douleur lombaire* fut consécutive à une chute; cette douleur disparut et se reproduisit à plusieurs reprises; enfin un mois après, une *hématurie* se manifesta. C'est après une plaie de jambe (Lancereaux), à la suite d'une grossesse (v. Bergmann), d'une broncho-pneumonie (Wipham, Jessé), quelquefois sous une influence négligeable en apparence, ingestion de boissons glacées (Schachmann), que les premières douleurs apparaissent et que la tumeur devient sensible. En tenant compte de la constatation de ces signes à une période déjà lointaine, on a pu établir que le début remontait à neuf ans (Walter); à vingt et un ans (Czerny); à six ans (Duplay); à huit ans (Archer).

La plupart de ces faits *concernent non des reins polykystiques, mais des kystes uniloculaires.* Cependant l'observation III de Rayer, empruntée à Corvisart et à Leroux, signale *l'apparition de douleurs aux lombes*, neuf ans avant l'entrée du malade à la Charité ; ces douleurs se reproduisirent les années suivantes. Une malade de v. Bergmann avait remarqué le développement d'une tumeur qui resta indolore pendant dix ans, et qui devint sensible à la suite d'une grossesse. Lejars rapporte le fait d'une femme qui, quinze ans auparavant, commença à ressentir de la douleur et de la gêne dans la région lombaire au moment où elle se mettait au lit. Elle passait alors presque une heure à trouver une position qui lui permît de se reposer.

La douleur lombaire est rarement aussi intense que celle éprouvée par les malades atteints de cancer, c'est plutôt une sorte de pression continue, de constriction pénible avec exaspérations passagères. Elle est presque toujours limitée entre la dernière côte et la crête iliaque en avant, et la région rénale postérieure en arrière où elle atteint son maximum ; rarement lancinante, elle peut s'irradier dans l'abdomen vers la fosse iliaque, le testicule, les membres inférieurs, quelquefois au contraire vers le thorax. Quand la douleur lombaire existe des deux côtés, elle a une grande valeur au point de vue du diagnostic d'une lésion rénale bilatérale (Verneuil, Lejars). Les crises douloureuses sont rarement paroxystiques, elles durent de trois à huit jours, obligent le malade à cesser tout travail, et peuvent se juger par une hématurie rappelant le tableau de la colique néphrétique.

L'*hématurie* est très inconstamment observée et ne se reproduit qu'à de très longs intervalles, elle se manifeste quelquefois dès les premières périodes de la dégénérescence kystique. Gairdner observe un malade qui est pris à 18 ans de pissements de sang, ce n'est que vers 40 ans qu'il est atteint d'accidents urémiques et meurt. L'hématurie peut être tardive, ne survenir que deux jours avant la mort (Wipham). Souvent même ce signe fait complètement défaut. Dans la plupart des observations où elle est signalée, elle accompagne ou suit les accès douloureux, du moins pendant les premières années de l'affection (Gairdner, Bond, Strubing, Michalowicz).

Les douleurs lombaires et l'hématurie n'ont par elles-mêmes aucune valeur diagnostique, puisqu'on les retrouve avec les mêmes caractères dans le cours de la tuberculose ou des tumeurs malignes du rein.

A vrai dire, les seuls renseignements précis sont fournis par *l'examen physique*. Les troubles fonctionnels précédemment indiqués sont assez significatifs pour engager le médecin à l'exploration méthodique des régions rénales et lombaires. Il en sera de même, s'il existe du côté des urines des modifications notables portant sur leur quantité, sur la teneur en urée, ou si, avec l'albumine se présentent des signes de néphrite chronique. Mais c'est plus souvent le hasard ou l'examen méthodique du malade pratiqué sans idée préconçue qui fait découvrir l'affection.

Dans l'observation de Duguet, il est dit que chez une femme de 52 ans, affaiblie, mangeant peu, mais ne se plaignant pas d'un trouble bien défini, on trouva en palpant le ventre, et *de chaque côté dans les hypocondres, une tumeur* commençant sous les fausses côtes et s'étendant vers la crête iliaque. Chaque tumeur saisie entre les mains occupait presque en totalité la région du flanc. Toutes deux étaient presque indolentes, et rarement le siège de douleurs spon-

tanées. La palpation faisait reconnaître sur leur face antérieure une grande quantité de bosselures fermes et élastiques qui donnaient à cette face une forme irrégulièrement arrondie. Ce ne fut que *trois ans après* que la malade mourut avec des phénomènes d'urémie comateuse et gastro-intestinale. Dans deux autres observations de Strübing et de Chotinsky l'augmentation de volume des reins a été constatée des deux côtés. Sur 62 observations de Lejars, 18 fois la tumeur a été signalée, 5 fois seulement le diagnostic a été porté pendant la vie.

C'est presque toujours en avant que la tumeur se développe et devient accessible; en cela les gros reins polykystiques se comportent comme les autres tumeurs du rein. *Le volume de l'organe* est parfois assez considérable pour soulever l'hypocondre et donner lieu à une déformation appréciable à la simple vue (v. Bergmann, Rose).

Dans ces conditions, on peut délimiter la tumeur, soit par une palpation minutieuse quand elle est suffisamment mobile, soit par la percussion, ainsi que le recommande Strübing dans une observation très complète. La percussion fut pratiquée suivant une série de lignes verticales médio-sternale, mamillaire, axillaire antérieure, axillaire moyenne, axillaire postérieure et scapulaire, en allant de la ligne blanche vers la colonne vertébrale.

La matité hépatique se continue au-dessous des côtes avec *une matité tympanique* perçue dans l'hypocondre et le flanc droit jusqu'à la crête des îles. Cette zone mate ne déborde pas en avant la ligne axillaire antérieure prolongée, et se continue en arrière par une matité complète jusqu'à la colonne vertébrale. Il en est de même à gauche pour la continuation de la matité splénique avec celle de la tumeur. La percussion donne dans toute l'étendue de l'abdomen un son tympanique qui se continue au niveau des zones latérales avec une matité tympanique, puis une matité complète. Les changements de position du malade n'ont sur le bruit de percussion comme sur la zone de matité aucune influence.

En somme, la matité peut être absolue au niveau du rachis, et, comme le fait remarquer Lejars, elle est plus profonde et plus claire en avant où la sonorité du gros intestin vient s'interposer entre la tumeur rénale et la paroi; *matité tympanique*, suivant l'expression de Strübing.

A la *palpation*, la masse sentie est confuse, soit parce que ses contours sont difficilement perceptibles, soit à cause de l'épaisseur ou du peu de laxité des parois abdominales. Aussi, la plupart des observations ne contiennent que l'indication d'une tumeur observée pendant une période plus ou moins longue, pendant quatre années consécutives (Courbis). Afin d'arriver à un diagnostic précis, il faut avoir la perception d'une masse bombée et fluctuante et même distinguer à la surface du rein hypertrophié une série d'élevures de consistance élastique, séparées les unes des autres par des sillons appréciables. Ce diagnostic fut porté par Rayer sur un malade amaigri; Chotinsky, von Bergmann, Babinski, Duguet et depuis d'autres auteurs ont constaté les mêmes particularités.

Le résultat de la palpation fut positif 5 fois des deux côtés, 15 fois d'un seul côté (7 à gauche, 6 à droite), 2 fois la mention en a été omise (Lejars). D'une façon générale, ainsi que dans toutes les tumeurs multilobées, la consistance est plutôt dure et rénitente, rarement la fluctuation est perçue. Comme dans

la plupart des cas l'*un des reins se dérobe aux investigations* les plus minutieuses, l'idée d'une tumeur est celle qui se présente à l'esprit, et la dégénérescence kystique n'est même pas soupçonnée. Le diagnostic s'imposerait au contraire si l'examen démontrait l'existence de deux tumeurs symétriquement placées dans les hypocondres et n'ayant donné lieu à aucune modification importante de la nutrition. Cette constatation des plus nettes dans l'observation de Duguet peut être difficile à vérifier, beaucoup moins cependant aujourd'hui où les méthodes d'examen sont beaucoup plus précises.

Il est certain, par exemple, que le ballottement rénal qui n'a été recherché dans aucune des observations publiées jusqu'à ce jour doit être aisément perçu, car les reins polykystiques contractent rarement des adhérences et présentent une assez grande facilité au déplacement. Par exception, leur mobilité est telle, qu'ils ont émigré et, devenus superficiels, ont été pris pour des reins cancéreux (obs. de v. Bergmann). On devra songer à la possibilité d'une transformation kystique d'un rein unique en fer à cheval, si l'on trouve une tumeur médiane, mobile, avoisinant l'ombilic.

Lorsque la *dégénérescence kystique du foie* coexiste avec celle des reins, on a pu rencontrer dans la région épigastrique et l'hypocondre droit une tumeur à surface inégale, bosselée, présentant des nodosités élastiques et fluctuantes. Une ponction, faite au niveau du foie, dans une de ces tumeurs, donna lieu à l'issue d'un liquide citrin sans crochets. Le foie extrêmement hypertrophié débordait les fausses côtes.

De pareils faits sont exceptionnels. Bristowe rapporte une observation dans laquelle la *douleur* était si vive à l'épigastre et dans le flanc droit, que l'on crut à l'existence d'une pleurésie. Brigidi et Severi ont également noté la persistance d'une douleur profonde dans la région hépatique. Mais l'ictère n'a jamais été observé; en revanche, l'ascite est mentionnée par Courbis. Ces signes inconstants ne peuvent avoir de valeur que si on les trouve associés à ceux que fournit l'exploration rénale, car on les rencontre avec les mêmes caractères et même plus développés dans les kystes hydatiques du foie. Il n'y aurait de réserve à faire que pour les observations où l'on pourrait démontrer la présence d'un grand nombre de poches kystiques.

La dégénérescence kystique peut se manifester dans ses premières périodes par la *plupart des signes des néphrites chroniques*, sans que toutefois ces signes aient, par leur époque d'apparition ou leur alternance, aucune valeur diagnostique bien précise. Dans ces conditions d'ailleurs, la maladie a presque toujours été méconnue. Ainsi Juhel-Rénoy note dans son observation un œdème progressif ayant débuté deux mois avant l'entrée à l'hôpital.

Des *mictions fréquentes* ont été signalées par Bond, Gairdner, Malmsten, Rayer. Les urines peuvent devenir rares et des périodes d'anurie apparaître. Par contre, la polyurie est un symptôme fréquemment observé et qui persiste jusque dans les derniers jours de la maladie (Gairdner, Coats), même quand il reste très peu de parenchyme rénal.

L'*albuminurie* accompagne quelquefois la polyurie, mais elle est souvent insignifiante comme dans la néphrite interstitielle. Elle peut manquer pendant toute la durée de l'affection, alors que le diagnostic a été nettement établi (Duguet). C'est donc un symptôme de peu d'importance. Dans de très rares observations on a noté la diminution de l'urée et celle des chlorures.

L'*œdème* se montre d'abord le soir; c'est une infiltration périmalléolaire qui gagne progressivement les membres inférieurs, l'abdomen, le tronc et la face. L'anasarque peut être très développée sans que les urines contiennent la moindre trace d'albumine, c'est presque toujours au déclin de l'affection que la transsudation albumineuse se manifeste. On peut aussi assister à l'apparition successive des principaux signes qui caractérisent les néphrites chroniques depuis la *céphalée* avec *vomissements* et *troubles intestinaux* jusqu'aux phases terminales de l'urémie. Les signes secondaires du mal de Bright, les accès de *dyspnée*, l'*hypertrophie du cœur* et même l'*hémorragie cérébrale* ont été observés. Peut-être ne s'agit-il dans ce dernier cas que d'une simple coïncidence; cependant des épistaxis et des hémorragies buccales peuvent apparaître. La *coloration bronzée de la peau* se trouve parmi les symptômes rares dans les observations de Laveran, Strübing, Bond, Gombault et Hommey.

Dans un nombre assez considérable d'observations la dégénérescence kystique du rein se développe insidieusement, passe tout à fait inaperçue et se termine, ainsi que nous l'avons dit, par les symptômes de l'urémie brusque, rapide ou foudroyante.

Néanmoins, la forme habituelle de l'urémie est l'*urémie lente*; elle se traduit par le délire, les convulsions simples ou tétaniformes (Jaccoud), et se termine par le coma.

Sur 42 observations où la terminaison de la maladie a été relevée, on trouve, d'après Lejars, 26 fois des phénomènes urémiques, 4 fois l'hémorragie cérébrale, 5 fois des symptômes de cachexie progressive, 9 fois des complications pulmonaires ainsi départagées : pneumonie (trois); bronchite généralisée (deux); phtisie pulmonaire (quatre). Juhel-Rénoy mentionne une pleurésie double, Courbis l'ascite, et Jaccoud la péricardite.

Dans une des observations où l'hémorragie cérébrale vint terminer la maladie, on trouva les artères athéromateuses, un vaste épanchement dans le cerveau et une hypertrophie notable du ventricule gauche. Cette terminaison a été observée chez trois malades de 48 ans, 40 ans et 18 ans.

Dans une observation d'Ebstein, la mort fut causée par une rupture du cœur. Ces derniers faits paraissent favorables à la théorie qui subordonne la dégénérescence kystique du rein à l'athéromasie et à la néphrite interstitielle, mais il suffit de rappeler qu'on les observe exceptionnellement.

La mort peut encore être la conséquence de complications inconnues dans l'histoire des atrophies progressives du rein. Les kystes indépendants les uns des autres peuvent s'enflammer et même suppurer. La *suppuration*, limitée à un kyste de faible dimension, ne suffit pas à entraîner des accidents graves, mais souvent de gros kystes sont atteints, la fièvre s'allume, des phénomènes septicémiques apparaissent et les malades sont rapidement emportés.

Dans une observation de Laveran un grand frisson fut bientôt suivi d'une élévation de température qui atteignit 41° et persista jusqu'à la mort. Des frissons répétés, des oscillations thermiques avec fièvre intense, la recrudescence des douleurs, sont les symptômes qui annoncent l'apparition des accidents pyo-septiques. Rayer signala le premier cette tendance des kystes à suppurer, Grisolle montra que l'inflammation des kystes peut se manifester spontanément ou à la suite d'une contusion. On explique aujourd'hui ces accidents par l'intervention d'une infection secondaire; nul doute qu'un traumatisme ne favorise

l'irruption et le développement de germes présents, mais inoffensifs au contact d'un épithélium normal.

Les abcès kystiques portent quelquefois sur plusieurs poches et s'accompagnent de périnéphrite suppurée (Blachez, Lejars). Lorsque les reins sont ainsi modifiés, ils se putréfient vite; quand on les incise, ils dégagent parfois une forte odeur ammoniacale d'urine décomposée, analogue à celle que présentent les urines des vieilles cystites.

Diagnostic. — L'exposé précédent démontre qu'il est possible de faire le diagnostic de dégénérescence kystique du rein. Toutes les fois que l'on trouve réunis les trois signes de certitude : *douleur lombaire*, *hématurie*, *tumeur rénale*, dit Lejars, il n'y a pas de doute possible. Cela s'entend d'une tumeur liquide et s'il n'y a aucune raison de penser à l'existence d'un cancer du rein.

D'après Leichtenstern, du moment où une *tumeur bilatérale* est constatée, s'il existe en même temps tout un ensemble de signes rappelant la symptomatologie de la néphrite interstitielle, le diagnostic peut être affirmé.

Il n'y a même en réalité qu'un seul signe de certitude, c'est l'existence d'une tumeur bilatérale. Il est inutile que cette tumeur soit douloureuse, elle a pu passer inaperçue, et n'occasionner aucune émission de sang. L'observation de Duguet en est le plus bel exemple : les reins très hypertrophiés étaient facilement abordables, tous deux faisaient un relief marqué sous la peau, la palpation permettait de reconnaître à leur surface une série de petites saillies élastiques et le diagnostic fut établi sans hésitation.

La bilatéralité des tumeurs, leur symétrie parfaite dans les deux flancs permit d'éliminer les productions d'origine hépatique ou splénique. Les renseignements négatifs fournis par le toucher vaginal montrèrent qu'il ne s'agissait pas de kystes ovariques. Les deux tumeurs s'étaient d'ailleurs manifestement développées de haut en bas et n'avaient jamais occupé la portion médiane de l'abdomen.

L'attention peut aussi bien être attirée du côté du foie. La ponction faite au niveau d'une des tumeurs constatées à la surface de l'organe peut donner issue à une certaine quantité de liquide, la coïncidence d'une transformation kystique des reins devient alors probable. En tout cas, cette double altération doit être recherchée puisque sur 62 observations de Lejars on a relevé 17 cas de dégénérescence simultanée des deux organes.

Les observations recueillies jusqu'à ce jour démontrent que la tumeur est *rarement perçue des deux côtés à la fois*. Tout en rappelant que cette assertion repose sur des faits antérieurs aux explorations méthodiques pratiquées de nos jours et à la recherche du ballottement rénal, il faut reconnaître qu'en principe, si l'on ne perçoit d'augmentation de volume du rein que d'un seul côté, les difficultés augmentent. C'est surtout avec les kystes de l'ovaire que le diagnostic peut rester en suspens.

Spencer Wells dès 1869 donnait des tumeurs kystiques de l'ovaire et du rein les caractères différentiels suivants : « Les tumeurs volumineuses de l'ovaire repoussent l'intestin en arrière, les tumeurs rénales en avant. Les tumeurs volumineuses du rein droit présentent donc ordinairement le côlon ascendant sur le bord interne de la tumeur; les tumeurs du rein gauche sont ordinairement croisées de haut en bas par le côlon descendant. Or, l'intestin

interposé entre la tumeur et la paroi abdominale ne se manifeste pas ordinairement à la percussion, c'est par le palper, et par la sensation d'un bourrelet épais et mobile au-devant de la tumeur qu'il se révèle. »

Cette opinion de Spencer Wells n'est pas applicable, il s'en faut, à tous les faits, on peut limiter assez fréquemment une zone sonore au-devant de la tumeur. Pour que la sonorité puisse être perçue, deux conditions, avons-nous dit à propos du cancer, sont indispensables : il faut que l'intestin ne soit pas à l'état de vacuité, il faut que le rein n'acquière pas un volume trop considérable, autrement le côlon reste à l'état de corde tendue ou de ruban aplati au-devant de l'organe hypertrophié.

Les tumeurs de l'ovaire sont rarement bilatérales et développées au même degré. Elles évoluent du bassin vers la région sus-ombilicale, deviennent rapidement volumineuses, la fluctuation est *plus nettement perçue à leur niveau.*

Une *tumeur de l'hypocondre* franchement fluctuante, présentant une ou plusieurs poches, ne saurait aujourd'hui passer inaperçue; elle serait probablement considérée comme appartenant au rein, et, bien qu'unilatérale, rapportée à une dégénérescence kystique. Mais souvent la lobulation manque, la tumeur est difficilement accessible, la fluctuation indécise; on peut alors confondre le gros rein polykystique avec le rein hydronéphrosé, les grands kystes séreux, les kystes hydatiques, les tumeurs malignes et même les altérations du foie et de la rate lorsque la tumeur, bien que volumineuse, présente une certaine dureté.

La confusion de la dégénérescence kystique avec l'*hydronéphrose* a été faite par Potinsky parce que la tumeur était unilatérale. On sait cependant que dans l'hydronéphrose la saillie est plus lisse, plus arrondie, nettement fluctuante; les renseignements établissent d'autre part l'existence de la gravelle et de coliques néphrétiques antérieures, du rein mobile, de compression par une tumeur.

La *pyélonéphrite suppurée* donne lieu à une déformation du rein rappelant quelquefois par l'aspect lobulé de l'organe la transformation polykystique. Mais, la coexistence d'une cystite, les caractères de l'urine à dépôt purulent, les variations de volume de la tumeur correspondant aux périodes de rétention du pus et aux débâcles suivies d'une amélioration passagère, la gravité momentanée de l'état général au moment des retours offensifs de la maladie, les frissons et la fièvre ne laisseront pas le diagnostic longtemps suspendu.

Peut-on confondre le rein polykystique avec le *cancer* du même organe? Dans le cancer, les douleurs sont plus vives, leurs irradiations plus fréquentes; les hématuries constituent un des symptômes les plus importants par leur répétition et leur allure particulière; dans l'évolution de la dégénérescence kystique l'hématurie est un symptôme inconstant et accessoire. La surface de la tumeur est plus résistante dans le cancer, les kystes y sont exceptionnels et renferment presque toujours du sang. Les productions cancéreuses du rein ont moins d'élasticité, elles se déplacent avec peine, sont plus fixes et contractent plus volontiers des adhérences. Quand la tumeur atteint un volume assez considérable pour être facilement accessible à la partie antérieure, elle occupe en même temps les régions latérales et postérieures.

Le cancer se manifeste par une tumeur presque constamment unilatérale dont l'évolution est plus rapide que celle du rein polykystique. Des symptômes rappelant ceux de la néphrite chronique accompagnent assez souvent le développement de cette dernière affection tandis qu'ils ne se rencontrent jamais dans l'histoire des tumeurs malignes du rein.

Un diagnostic d'une plus grande difficulté et d'un intérêt pratique immédiat est celui qui consiste à différencier le gros rein polykystique d'un *kyste isolé* de l'organe. Les kystes uniloculaires sont pour ainsi dire appendus à l'une des extrémités du rein, ils forment une voussure beaucoup plus marquée, la fluctuation est très nette à leur niveau, l'autre rein est presque constamment indemne. Le liquide extrait par la ponction contient en général de l'urée (Frænkel).

Les kystes isolés du rein sont parfois presque détachés et ne semblent pas lui appartenir, ils peuvent alors être confondus avec un kyste hydatique de la face inférieure du foie, l'examen du liquide permettra seul de porter le diagnostic.

Si le kyste du rein est un *kyste hydatique*, la ponction peut avoir une certaine importance, cependant la confusion sera commise du côté gauche avec les kystes hydatiques de la rate. On rappelle avec raison que les tumeurs du foie et celles de la rate se déplacent pendant les deux temps de la respiration, mais pour les tumeurs profondes ce signe n'est pas toujours facile à apprécier et d'autre part les tumeurs du rein perdent leur fixité quand elles contractent des adhérences avec le foie, la rate ou le diaphragme. Israël a plusieurs fois fait la remarque que les reins hypertrophiés peuvent suivre les mouvements respiratoires.

Sur 27 cas de *kystes séreux*, 15 fois le kyste occupait le rein droit, 8 fois le rein gauche, 6 fois un des côtés non déterminé; 8 fois le diagnostic fut posé avant ou après la ponction; dans 6 cas on crut à l'existence d'un kyste de l'ovaire. Les grands kystes qui en ont imposé pour des tumeurs ovariques sont quelquefois d'un volume énorme, ils soulèvent la paroi abdominale, refoulent les côtes, l'appendice xiphoïde et descendent à une distance variable en se rapprochant du petit bassin dépassant quelquefois la ligne médiane et occupant en partie le côté opposé (Duplay, Frænkel, Bœckel, Rathery).

Dans le *kyste hydatique* du rein, la douleur avec irradiations indique la rupture de la poche dans le bassinet et le passage des hydatides dans l'uretère. Les hydatides peuvent être expulsés au fur et à mesure de leur arrivée dans l'uretère, ainsi que l'a parfaitement indiqué Rayer dans plusieurs observations. Il est exceptionnel de voir les kystes simples produire des douleurs rappelant celles de la colique néphrétique (obs. de Péan). Les kystes hydatiques sont plus fréquents à gauche; sur 21 cas traités, le diagnostic a été fait quatre fois; Brodbury aurait perçu le frémissement hydatique.

La *ponction exploratrice* permet de reconnaître la nature du liquide contenu dans le kyste et de faire le diagnostic non seulement entre les kystes du rein, de l'ovaire et des ligaments larges qui contiennent de la paralbumine (Neisser), mais entre les différentes variétés des kystes du rein, suivant qu'on y trouve des crochets, des détritus sanguins avec de la cholestérine, ou bien un liquide simplement séro-albumineux et de l'urée en quantité notable (hydronéphrose), enfin du pus.

Le *rein kystique déplacé* ou mobile a pu être pris pour un rein flottant cancéreux (von Bergmann) ou pour un cancer de l'estomac (Clarke).

Un *rein ectopié vers la ligne médiane* pourrait être confondu, soit avec une tumeur pédiculée de l'utérus, soit plus facilement avec une tumeur du mésentère. Ces tumeurs sont presque constamment médianes et mobiles (Augagneur, Tillaux).

Les observations récentes de dégénérescence kystique du rein permettent d'espérer que le diagnostic de cette maladie sera plus fréquemment établi. Mais, si la palpation bimanuelle et la recherche du ballottement ne démontrent pas qu'il existe une hypertrophie rénale double, on pourra, d'après les autres signes, supposer qu'il existe une tumeur maligne du rein.

Dans le cas, au contraire, où la palpation a été négative, la constatation de l'*albuminurie*, de la *polyurie*, de l'*hypertrophie du ventricule gauche* et même des accidents urémiques déterminera le médecin à poser le diagnostic de néphrite interstitielle. Mais, pour des motifs longuement exposés plus haut, l'*affection est fréquemment latente*, et les accidents mortels se succèdent avec une telle rapidité et une telle violence qu'aucune médication ne peut les enrayer.

Au point de vue pratique, d'ailleurs, il n'y a pas grand intérêt à faire le diagnostic de dégénérescence kystique, car l'affection n'est pas opérable et chaque fois qu'une intervention a été tentée, la mort en a été la conséquence presque immédiate.

La maladie évolue comme la néphrite interstitielle, et comme les atrophies rénales de toute nature. Elle comporte le même pronostic et la même échéance fatale au bout d'un laps de temps des plus variables. Chez l'adulte, la marche paraît assez lente et le pronostic moins sombre que chez l'enfant.

DU GROS REIN POLYKYSTIQUE CONGÉNITAL

Rien n'autorise à décrire comme maladie particulière le rein polykystique congénital. Les points de contact de cette altération avec la dégénérescence kystique de l'adulte sont nombreux, elle s'en distingue cependant par quelques traits qui permettent d'en présenter la description dans un chapitre spécial à titre de variété.

Comme chez l'adulte, la transformation kystique des reins s'observe presque toujours des deux côtés. A cette règle il convient d'opposer quelques exceptions, comme le fait rapporté par Carbonel, et l'une des observations de Brindeau et Macé, où la dégénérescence était unilatérale. Chez des enfants en bas âge, de deux et trois ans, on a observé de même des reins polykystiques d'un seul côté; les auteurs qui rapportent ces exceptions émettent l'hypothèse d'une maladie d'origine congénitale qui aurait évolué dans le silence pendant les premières années (Talamon, Withier, etc.).

Comparé au *poids* des reins polykystiques de l'adulte, celui des reins de l'enfant est relativement plus élevé, puisque les chiffres de 1000 grammes (Siebold), de 1200 grammes, et même au delà, ont été mentionnés. Le poids est souvent moindre et n'atteint pas toujours 400 grammes. Les kystes ne sont pas également répartis dans la substance du rein. Les pyramides sont, comme dans le rein polykystique de l'adulte, absolument noyées dans la néoformation; mais on peut en retrouver quelques vestiges dans les parties du rein les moins modifiées.

Les *kystes congénitaux* ressemblent beaucoup par leur structure aux kystes de l'adulte; ils offrent une paroi fibreuse plus ou moins épaisse et un épithélium de revêtement. L'épithélium est *rarement* formé par des cellules cubiques ou cylindriques surbaissées, il se détache presque toujours en lambeaux d'une

extrême minceur. Les cellules qui tapissent ces membranes forment un revêtement d'une extrême régularité, elles sont transparentes et très aplaties (Suchard, Nieberding, Brault). On trouve presque toujours des glomérules reconnaissables et des canalicules urinifères présentant des dilatations sacciformes sur leur trajet et ampullaires à leur extrémité (Lejars). Le liquide contenu dans les kystes est limpide et clair, quelquefois légèrement muqueux, coloré en rouge ou en brun par le sang. Il contient de l'urée, de l'acide urique (Ranvier), de l'acide hippurique (Lannelongue). Wittlaus a signalé la présence des cellules de Drysdale analogues à celles que l'on trouve dans les kystes de l'ovaire.

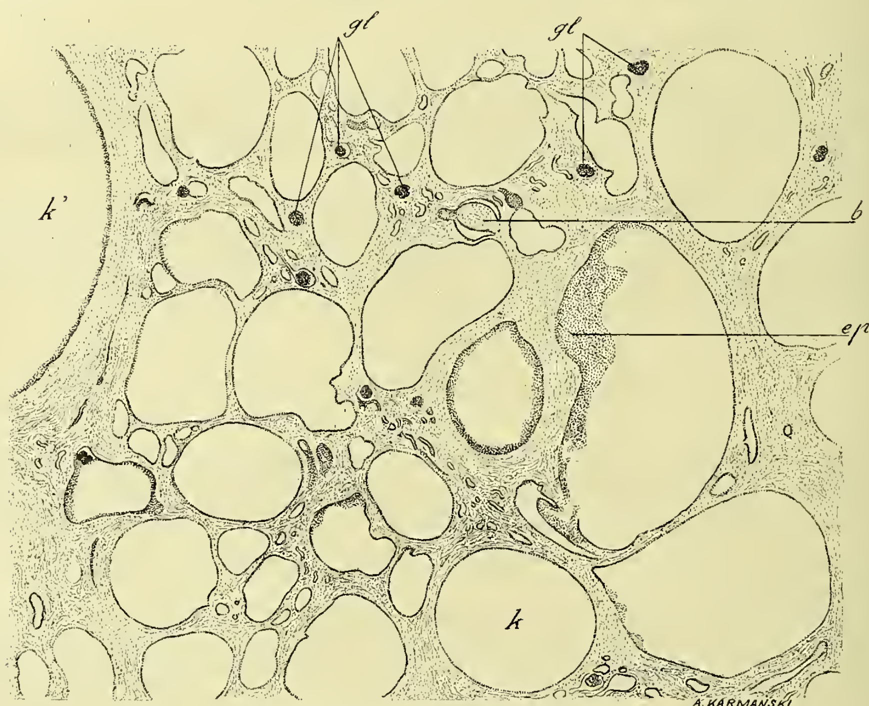


Fig. 57. — Dégénérescence kystique congénitale (grossissement 20 diamètres, dessiné d'après une préparation de Brindeau).

Le rein est creusé de cavités kystiques de dimensions variées. Il existe de très petits kystes, d'autres moyens *K*, d'autres très grands dont une partie seulement est visible *K'*.

Le revêtement épithélial de ces kystes est à peu près le même dans toutes les régions. En *ep*, on voit de face une membrane épithéliale détachée dont les cellules sont comparables à celles de la figure 55. En *b*, on a reproduit un bourgeon fibreux tapissé d'un revêtement épithélial.

On peut juger de la grandeur relative des kystes par le diamètre des glomérules *gl*, *gl* vus au même grossissement.

En parcourant la série des observations ayant trait à cette dégénérescence, on remarque que les voies urinaires inférieures sont presque toujours libres; il n'y a donc pas à tenir grand compte des quelques faits où l'on a signalé l'atrésie ou l'oblitération de l'uretère et même l'atrophie de la vessie. Ces dernières altérations, ainsi que le remarque Lejars, appartiennent à l'histoire de l'*hydronéphrose congénitale* dont les conséquences sont sans doute très comparables à celles du rein polykystique, tant au point de vue de la survie que de la difficulté de l'accouchement, mais dont la pathogénie et le mode de développement sont entièrement distincts.

Les altérations qui accompagnent la transformation kystique des reins sont du même ordre ou se rapportent à des malformations congénitales. Ainsi, dans les observations de Witzel, Brindeau et Macé, Couvelaire, il existait en même temps une *dégénérescence kystique du foie*.

Parmi les difformités, on peut citer l'hydrocéphalie (Lévy), le pied bot (Having, Virchow), le bec-de-lèvre (Bartholin), l'absence de l'extrémité inférieure droite et de la moitié droite des parties génitales (Heusinger).

Un fait au moins aussi important, c'est l'*existence chez plusieurs enfants de la même mère du gros rein polykystique*. Une femme observée par Virchow mit au monde *quatre enfants* atteints de cette maladie, une autre en eut *trois*;

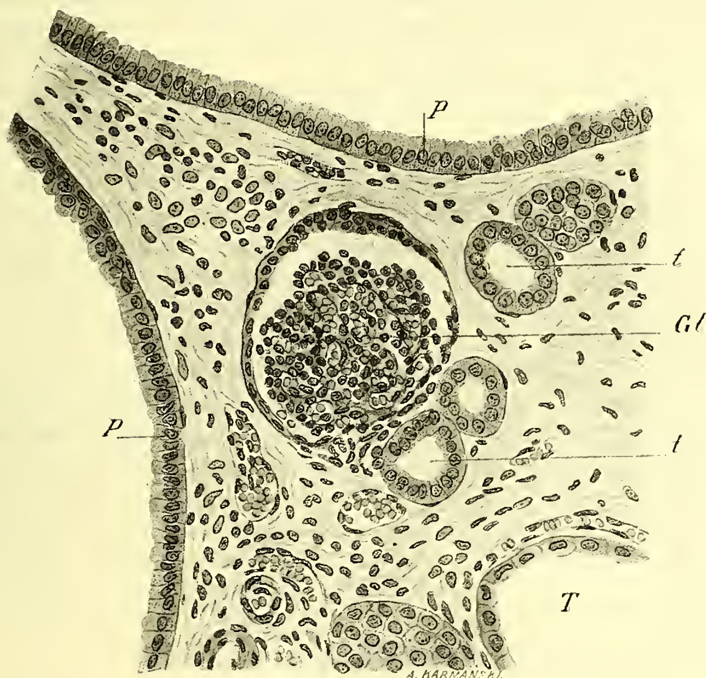


Fig. 58. — Détail de la figure 57 (grossissement 280 diamètres).
t, *t*, tubes du rein d'apparence normale. *T*, tube d'un diamètre plus grand. *Gl*, glomérule. *p*, *p*, revêtement épithélial de deux kystes dont les dimensions comparées à celles du glomérule sont considérables. Aussi ne sont-ils représentés sur la figure que par un très petit segment de leur circonférence. Les cellules épithéliales sont cylindriques à grand axe vertical.

Brückner put assister chez une femme à sept accouchements dont deux furent particulièrement pénibles : dans ces deux faits il y avait dégénérescence kystique. Chez les *deux jumeaux* observés par Carbonel, le rein droit était kystique.

Ici comme chez l'adulte, deux théories restent en présence pour expliquer la formation des kystes : 1° les kystes sont dus à la rétention d'urine en amont d'un obstacle; 2° les kystes représentent des productions nouvelles en relation avec une activité spéciale des épithéliums. C'est sous cette forme d'ailleurs que la question avait déjà été posée par Ranvier à propos de l'observation de Suchard.

L'oblitération supposée des tubes ne paraît pas réelle. Cependant certains auteurs, Köster et Klebs entre autres, s'appuyant sur la théorie de Henle,

admettent que dans le développement du rein, il y a défaut de fusion entre les systèmes tubulaires supérieurs et inférieurs; les tubes supérieurs se terminant en cul-de-sac, il en résulterait une rétention des produits et une dilatation kystique. Nous avons déjà indiqué en quoi cette explication était inexacte. Kupfer soutient une thèse du même genre; pour lui, le rein et l'uretère ont un développement parallèle; dans l'affection qui nous occupe, leur coalescence viendrait à manquer. Mais les preuves de cette assertion n'ont jamais été fournies.

Virchow, de son côté, accepte l'idée d'une *néphrite fœtale* dont la terminaison déterminerait une atrésie papillaire. Bien des éléments font défaut pour étayer une semblable hypothèse, car, suivant la remarque de Philippson, il n'existe nulle part, ni dans la substance corticale, non plus qu'au niveau des calices, du bassinet ou des uretères, de traces d'inflammation capable d'enserrer les papilles et d'expliquer la production de kystes par rétention. Les effets de la rétrodilatation sont d'ailleurs, ainsi qu'il a été dit, très différents des lésions constatées dans l'évolution des reins polykystiques.

D'autre part, à propos de la coexistence du rein kystique chez plusieurs enfants d'une même femme, Virchow suppose que l'affection doit avoir son origine dans une disposition particulière de l'organisme maternel. Cette nouvelle interprétation se confond pour ainsi dire avec la théorie de l'évolution kystique admise par la plupart des auteurs dans ces derniers temps. Il est à peine besoin de signaler l'opinion de Nieberding qui fait dépendre cette maladie de l'oblitération du canal artériel.

L'étude du rein polykystique congénital suggère une remarque d'une importance réelle. On sait que le poids des kystes rénaux observés en pareille circonstance peut atteindre et même dépasser 1 kilogramme. Pour édifier une pareille masse, quelques mois ont été suffisants. N'est-on pas autorisé à en conclure que la marche de la dégénérescence kystique de l'adulte pourrait être également très rapide? Cependant, il ne paraît pas en être ainsi, puisque dans nombre d'observations une hypertrophie notable du rein a été constatée plusieurs années avant le dénouement fatal. Cette différence d'évolution entre les tumeurs kystiques de l'adulte et de l'enfant se retrouve à propos du sarcome, qui évolue beaucoup plus vite dans le premier âge.

Une semblable transformation ne s'oppose pas d'une façon manifeste au développement du fœtus, l'accouchement se faisant presque toujours à terme mais dans de mauvaises conditions. Si l'on n'est pas obligé, comme dans les observations de Levy et de Nieberding, d'avoir recours à des opérations radicales, l'accouchement par le forceps ou la version devient inévitable. La mort du fœtus suivant de près son extraction paraît dépendre beaucoup plus de la brutalité des manœuvres employées pour l'extraire que de la lésion elle-même. « L'accouchement peut être rendu laborieux et réclamer la ponction, la perforation du ventre, l'arrachement des tumeurs[1]. » La ponction, suffisante quand il s'agit d'une ascite, de la rétention d'urine consécutive à une hydronéphrose, de kyste simple, reste sans résultat quand elle porte sur un rein polykystique.

Le diagnostic de cette affection, est très délicat. Quand un accouchement devient difficile au moment où l'abdomen s'engage, la dégénérescence

[1] Bouchacourt. *Arch. gén. de méd.*, 1843; *Gaz. méd.*, 1845; *Gaz. des hôp.*, 1853.

kystique peut être soupçonnée au même titre que toutes les tumeurs solides ou liquides capables de provoquer la dystocie. En revanche, la déformation du ventre chez le fœtus après l'accouchement est typique. Voici la description que donne Lejars d'un fait qu'il a observé : « L'abdomen, énorme, était soulevé par deux reliefs arrondis et verticaux qui se dessinaient sous la paroi ; les deux reins à peu près dégénérés le remplissaient en entier. C'étaient deux grappes finement bosselées à leur surface et teintes de jaune, de brun, de rouge, suivant les kystes ; l'uretère de chaque côté, la vessie et le reste des voies urinaires étaient normaux. »

On connaît aujourd'hui un assez grand nombre d'observations de dégénérescence kystique congénitale, 20 cas ont été relevés par Nieberding (1887) : 16 autres par Lejars [1] (1889). La première observation est due à Osiander (1821), mais les travaux les plus importants sont ceux de Bouchacourt et de Virchow. Les observations les plus récentes sont celles de Bar, de Couvelaire [2], de Brindeau et O. Macé [3].

Le *traitement chirurgical* ne s'applique qu'aux *grands kystes simples*, aux *kystes hydatiques* et aux *kystes hématiques*.

D'une façon générale, le gros rein polykystique ne doit pas être opéré, puisque, lors même que l'examen physique n'en donne pas la preuve, la lésion est bilatérale. Dans une opération faite par Volkmann l'urémie apparut au troisième jour et emporta le malade. Pour ce motif Bœckel, Wagner, Brodeur, Lejars repoussent la néphrectomie. Si d'ailleurs on avait toute raison de croire à une transformation kystique d'un seul côté, il faudrait différer l'opération, car on a tout à perdre si l'autre rein est atteint et l'on ne peut rien gagner puisque l'affection est par elle-même bénigne et ne se généralise pas.

CHAPITRE XXII

REIN MOBILE

L'affection décrite sous le nom de *rein mobile*, *ectopie rénale*, *rein flottant*, *néphroptose* (Glénard) [4], est le résultat d'une mobilité accidentelle souvent isolée, parfois aussi associée à un état particulier de relâchement des parois abdominales et des moyens de fixité des principaux viscères.

Dans cette seconde catégorie de faits, le rein mobile ne représente qu'une des manifestations les plus tangibles de cette disposition au déplacement des organes. Par cette définition le rein mobile ne peut être confondu avec les vices de situation des reins dépendant d'une anomalie dans l'origine des artères rénales.

(1) LEJARS. Les kystes du rein. *Gaz. des hôp.*, 1889.
(2) A. COUVELAIRE. Sur la dégénérescence kystique des organes glandulaires et en particulier des reins et du foie. *Ann. de Gyn. et d'Obs.*, 1899.
(3) BRINDEAU et O. MACÉ. Le kyste congénital du rein. *L'Obstétrique*, 1899. — Voir LENOBLE, CARAÈS et LE BOT. *Soc. anat.*, 1901.
(4) F. GLÉNARD. *Caractères objectifs et diagnostic du rein mobile*. Paris, 1896.

Cette anomalie de développement explique que les reins puissent occuper les différentes régions de l'hypocondre et même plonger dans le bassin. Dans ces conditions ils ne sont pas à vrai dire déplacés.

D'après Rayer, Riolan (1) est le seul qui ait clairement indiqué la mobilité accidentelle des reins. « Encor que les reins semblent fortement collés aux lombes, ils ne laissent pourtant pas de pouvoir quitter leur place, d'être demis et de tomber en devant, quelquefois même ils tombent jusqu'au bas ventre, ce qui ne peut se faire sans qu'on soit en danger de vie; ce qui est véritable, qu'il n'en faut douter aucunement. La cause en vient non seulement de ce que la graisse dont ils sont enveloppés se fond, mais aussi de ce qu'étans devenus trop grands et lourds, soit par une tumeur qui y soit engendrée, soit par une pierre qui est enfermée dedans leur bassinet, ils sont portéz en bas par leur poids, leurs attaches n'étant assez fortes pour les retenir en leur place, d'où il arrive qu'après avoir demeuré quelque temps dans le lieu où ils sont tombés, ils se pourrissent et deviennent pleins d'abcès. »

Rayer montra qu'en s'abaissant, en se portant en avant, en arrière, ou en haut ils pouvaient donner lieu à des accidents variés, notamment à des *douleurs* dans l'abdomen et le membre correspondant; douleurs qui ont été prises, dit-il, pour des *coliques nerveuses*, pour des *phénomènes d'hypocondrie* et parfois même pour des *névralgies lombaires sciatiques*. Depuis cette époque, les travaux de Cruveilhier, Trousseau (2), Lancereaux ont fixé les principaux points de la symptomatologie de l'ectopie rénale.

Étiologie et Pathogénie. — Il est intéressant d'établir, au début de ce chapitre, l'importance des causes prédisposantes dans le développement de la maladie.

L'ectopie rénale s'observe beaucoup plus fréquemment *chez la femme* que chez l'homme. Ce fait, constaté par Rosenstein, Ebstein, Lancereaux, Fritz, a été confirmé ces dernières années, dans les statistiques plus étendues de Landau, Lindner et Küttner.

Celle de Landau porte sur 314 cas, dans lesquels on compte 273 femmes et 41 hommes. Sur 667 observations, Küttner rencontre ce déplacement chez 584 femmes et 83 hommes. En additionnant les chiffres obtenus par Ebstein, Fritz, Lancereaux, Landau et Küttner réunis par Bruhl (3), on trouve 1176 cas comprenant 1028 femmes, et seulement 148 hommes, soit en faveur de la femme une proportion supérieure à 87 pour 100. Lindner prétend, en s'appuyant sur son expérience personnelle et celle de Küttner, que c'est une des affections les plus communes chez la femme et qu'on l'observerait une fois sur cinq ou six femmes prises au hasard. Glénard l'a constatée dix-sept fois sur 647 hommes et 151 fois sur 663 femmes, proportion très voisine de celle donnée par Küttner.

En présence de ces résultats, on doit se poser immédiatement la question de savoir pour quelle raison la femme présente cette disposition à l'ectopie rénale. Depuis longtemps déjà, on invoquait l'*influence de la grossesse* et des grossesses répétées, en considérant que le relâchement des parois abdominales favorisait le glissement ou la descente des reins. Cette opinion doit être abandonnée, depuis

(1) Riolan (Jean). *Manuel anatomique et pathologique*, in-12. Lyon, 1682, p. 228.
(2) Trousseau. *Clin. méd. de l'Hôtel-Dieu*, t. III.
(3) I. Bruhl. Le rein mobile. *Gaz. hôp.*, 1892. — P. Hilbert. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1892.

qu'il est établi que cette maladie s'observe très souvent chez les nullipares et de temps à autre chez les hommes.

Linder trouve 24 nullipares contre 10 primipares et 30 multipares; Küttner 40 nullipares contre 10 primipares et 44 multipares. De pareils chiffres jugent la question; c'est ailleurs qu'il faut chercher les conditions qui provoquent l'apparition du rein mobile. Il est presque superflu de dire que si le déplacement du rein est très rare dans le jeune âge, on l'a néanmoins observé, mais que c'est pendant la période active de l'existence, de dix-huit à quarante ans, que les faits les plus nombreux ont été reconnus.

Un point beaucoup plus curieux de l'histoire du rein mobile, c'est qu'il se rencontre avec une bien plus grande fréquence *du côté droit* que du côté gauche. En compulsant les chiffres de Ebstein, Lancereaux, cités par Guiard (¹) ; ceux de Hare, Landau, Küttner, cités par Bruhl, on arrive à un total de 819 cas de déplacement à droite contre 117 à gauche, sans compter, bien entendu, les cas de néphroptose double avec prédominance de la chute du côté droit. C'est là, sans conteste, un des éléments du problème dont on ne doit pas négliger la valeur.

Certains auteurs ont pensé que le *volume* et le *poids* du rein droit étaient supérieurs au volume et au poids du rein gauche; Rayer et Sappey ont montré qu'il n'en était rien. Guéneau de Mussy attribuait une certaine importance à la direction plus habituelle de l'utérus à droite pendant la grossesse, et au déplacement du péritoine plus marqué de ce côté. Les statistiques précédentes réduisent à néant cette explication ; l'état de gravidité peut sans doute jouer le rôle de cause occasionnelle, mais non celui de cause déterminante. Landau soutient de son côté que les *moyens de fixité* du rein gauche sont plus solides que ceux du droit ; il montre que le rein gauche est beaucoup plus indépendant que le rein droit, vis-à-vis du côlon correspondant, qu'il est mieux maintenu par ses ligaments, par ses vaisseaux, par la veine surrénale gauche et ses connexions avec la tête du pancréas. Glénard attache une grande importance aux liens qui unissent l'extrémité supérieure du rein avec la capsule surrénale (ligament réno-surrénal adventice), car on sait que la capsule ne suit pas le rein dans ses déplacements (²). Par la disposition réciproque des deux organes, on a la mesure exacte de l'ectopie.

Toutes ces raisons ne paraissent pas décisives. On doit, ce semble, accorder plus d'attention aux rapports que le *rein droit affecte avec la face inférieure du foie*, sur laquelle il détermine une empreinte à l'état normal. Cruveilhier fut un des premiers défenseurs de cette théorie : « J'ai rencontré plusieurs fois, dit-il, chez les femmes qui usent de corsets fortement serrés, le rein droit, tantôt dans la fosse iliaque du même côté, tantôt au-devant de la symphyse sacro-iliaque, quelquefois même au-devant de la colonne vertébrale, au niveau du bord adhérent au mésentère, dans l'épaisseur duquel il était placé. Le rein, ainsi déplacé accidentellement, jouit d'une certaine mobilité. Ce déplacement du rein arrive lorsque, par la pression exercée par le corset sur le foie, le rein droit est chassé de l'espèce de loge qu'il occupait à la face inférieure de cet organe, à peu près comme un noyau entre les doigts qui le pressent. Si le rein

(¹) F. Guiard. *Du rein mobile*, 1885.
(²) Voir également F. Legueu. Quelques considérations sur l'anatomie pathologique du rein mobile. *Soc. anat.*, 1894.

gauche n'est pas aussi souvent déplacé que le droit, cela tient à ce que l'hypocondre gauche, occupé par la rate et par la grosse tubérosité de l'estomac, supporte bien plus impunément la pression du corset que l'hypocondre droit. »

Cette opinion fut acceptée par Fritz pour expliquer, non tous les faits de déplacement du rein, mais un grand nombre d'entre eux. Il ajoute que pendant le sommeil, lorsque les flancs ne supportent plus la pression à laquelle ils sont soumis à l'état de veille, le rein déplacé tend à reprendre sa situation normale, au moins dans les premiers temps. De là des mouvements alternatifs de sortie et de rentrée éminemment favorables à la mobilisation de l'organe déplacé.

Bartels, Muller-Warneck, Labadie-Lagrave ont discuté la théorie de Cruveilhier, sans en amoindrir la portée. Ils font remarquer que l'affection s'observe plus fréquemment chez les femmes du peuple faisant peu usage du corset, mais se servant de *liens* qui exercent une constriction souvent très prononcée à la base du thorax. On peut quelquefois trouver à l'autopsie, au niveau de la face antérieure du foie, un sillon qui en est la trace irrécusable. L'action de ces liens est d'autant plus fâcheuse, qu'ils ont à supporter le poids de vêtements très lourds; la constriction, se produisant au maximum à deux centimètres au-dessous de l'ombilic, ne saurait atteindre le rein gauche plus élevé que le droit. Peter attribue une influence analogue à l'usage du *ceinturon* chez les soldats.

L'explication de Bartels nous semble, comme à Guiard, passible de certaines objections. Il paraît difficile de limiter l'action d'une ceinture à la ligne fictive passant à deux centimètres au-dessous de l'ombilic; les liens sont, suivant les cas, attachés plus ou moins haut; les vêtements qu'ils supportent n'agissent pas directement sur le rein profondément situé, mais d'abord sur le foie, qu'ils déforment et dont ils abaissent le segment inférieur. Le rein subit le contre-coup de cet abaissement du foie. Cruveilhier et nombre d'auteurs depuis ont constaté sur le cadavre les déformations considérables que présente le foie dans ces conditions : il ne paraît pas douteux que le déplacement du foie ne soit un des facteurs les plus importants de la mobilisation du rein et, en fin de compte, de son ectopie permanente. Ainsi que le remarque Fritz, sauf dans les cas de traumatisme très violent, le rein ne devient pas mobile en un jour, mais peu à peu.

La très grande fréquence de l'ectopie rénale chez la femme, principalement du côté droit, pourrait ainsi s'expliquer par des habitudes particulières et par la poussée que détermine sur le rein correspondant un organe aussi lourd que le foie.

D'ailleurs, le rein n'est pas un organe difficile à mobiliser; ses moyens de contention sont peu nombreux, peu serrés; de multiples circonstances contribuent à assurer son déplacement.

Un *traumatisme violent* suffit à triompher de la résistance de l'enveloppe cellulo-graisseuse : les chutes d'un lieu élevé, le corps restant droit et les talons supportant tout le poids du corps, les coups directement portés sur la région lombaire déterminent une véritable *luxation* du rein, qui peut être simple ou bilatérale. Ces traumatismes s'accompagnent presque toujours de symptômes très douloureux.

On conçoit également que chez des sujets amaigris, alors que l'enveloppe cellulo-adipeuse s'est en partie résorbée, des conditions mécaniques d'une

violence moindre arrivent à produire le même résultat. En conséquence, des quintes de toux fortes ou incessantes (Rosenstein, Defontaine), des vomissements répétés, des efforts de défécation, d'une façon générale, tout effort, qu'il se produise dans le but de soulever un fardeau (Becquet), ou de remplir un acte physiologique ou morbide, pourront provoquer la ptose rénale et l'issue du rein à travers sa capsule. Les exemples de cette forme sont fréquemment observés, les malades précisant eux-mêmes le moment où le déplacement s'est effectué.

Dans une autre série de faits et par un mécanisme différent, on voit l'abaissement du rein se produire et son ectopie persister. L'organe est soit simplement hypertrophié et augmenté de poids, soit envahi par une tumeur. Les *cancers*, les *sarcomes*, les *kystes*, les *dilatations hydronéphrotiques*, la présence d'*un calcul* dans le bassinet, la *pyélo-néphrite suppurée avec abcès multiples*, peuvent, à divers titres, attirer le rein en bas et distendre sa capsule, mais il ne faut pas exagérer la fréquence du glissement rénal dans de pareilles conditions. Le rein s'hypertrophie beaucoup plus qu'il ne s'abaisse, et souvent on le trouve facilement à travers la paroi abdominale; tout en conservant son contact en arrière, il ne jouit pas, en somme, d'une grande mobilité, sauf de ce mouvement spécial que lui communique la main postérieure quand elle recherche le ballottement.

On ne peut accorder non plus une influence manifeste aux seules augmentations de volume du foie (Rayer, Fritz, Lancereaux), l'observation démontre en tout cas que le déplacement du rein coïncide rarement avec les tumeurs de cet organe. Le développement du foie ne se fait pas en effet en bas et en arrière, l'organe remonte sous les fausses côtes, les renverse en dehors, soulève le diaphragme, refoule la paroi abdominale et descend peu à peu en avant. Il n'est pas projeté vers les parties profondes comme dans les faits de constriction dont nous avons antérieurement parlé; on sait, en effet, que les ceintures et les corsets trop serrés limitent l'expansion du foie dans l'acte de la respiration et l'obligent à trouver en arrière et en bas, c'est-à-dire du côté du rein, l'espace qui lui est indispensable pour se mouvoir; de plus, il y a non pas un refoulement progressif, mais des alternatives de refoulement et de retour en place pendant le sommeil.

Il est possible que des *tumeurs de la rate*, du *pancréas*, des *capsules surrénales*, des *déviations de la colonne vertébrale*, agissent sur le rein pour l'abaisser. Ce sont là, comme dans les cas précédents, des conditions exceptionnellement signalées dans la production du rein mobile.

Parmi les causes qui peuvent favoriser la chute du rein, Becquet plaçait au premier rang le mouvement congestif dont cet organe devient le siège à chaque époque menstruelle. Cet auteur, dont les idées furent partagées depuis par Trousseau et Lancereaux, admettait qu'au moment où s'effectue la *fluxion cataméniale*, les reins s'associent à cette congestion des organes génitaux et se tuméfient.

Ainsi tuméfié et rendu plus pesant, le rein, particulièrement le droit, fait effort contre les faibles obstacles qui le retiennent et tend à sortir de sa place. « Bientôt la congestion se dissipe et le rein revient à sa position première; une congestion nouvelle le chasse plus loin, une nouvelle plus loin encore : le rein, devenu plus lourd chaque fois par suite d'une résolution d'autant plus incomplète qu'il est descendu lui-même dans une position plus déclive, se maintient

plus loin de son point de départ. C'est ainsi que lentement, mais non pas sans souffrances, le rein apparaît libre et flottant dans l'abdomen. »

L'*influence de la période menstruelle* sur le retour ou l'exagération des douleurs ne paraît pas douteuse; on peut admettre dans ces conditions une congestion rénale sympathique ou réflexe et la tendance du rein à tomber plus bas: il s'agit donc bien certainement d'une cause adjuvante et non productrice. Il n'est pas nécessaire, pour comprendre l'abaissement du rein, de supposer qu'il existe d'anciennes adhérences entre le rein et les ligaments larges (Labadie-Lagrave), ou des lésions matérielles des organes génitaux, ovaires, ligaments larges, utérus (Lancereaux).

Toutes les conditions énoncées plus haut sont sans doute assez efficaces pour donner une idée satisfaisante du mécanisme qui préside à l'apparition du rein mobile; mais les observations sont parfois plus complexes et méritent une interprétation différente.

Rayer avait déjà signalé la coïncidence du déplacement de l'intestin et de l'utérus, sans y attacher toutefois la moindre importance, tandis que certains auteurs y voyaient une relation de cause à effet, la mobilité du rein étant secondaire. L'attention a été de nouveau attirée sur le développement successif de ptoses multiples depuis les travaux de Glénard et Cuilleret; les *moyens de fixité du rein, du foie, de la rate* subiraient un relâchement analogue à ceux de l'intestin, d'où la chute de ces organes accompagnant l'*entéroptose*. Les symptômes observés n'appartiendraient pas aux lésions du foie et du rein, mais aux troubles digestifs engendrés par l'entéroptose elle-même.

Tuffier propose une explication qui se rapproche de celle de Glénard, mais qui ne paraît exacte que pour les observations d'ectopie rénale compliquée. Certains malades présenteraient une véritable prédisposition au déplacement des organes par suite d'un état de faiblesse, d'un défaut de tonicité de certains tissus comme le tissu musculaire et le tissu fibreux. Le relâchement des attaches fibreuses expliquerait la chute des organes, la faiblesse des parois musculaires de l'abdomen, le ventre tombant à *triple saillie* de Malgaigne; celle du tissu musculaire lisse, la distension exagérée de l'estomac. Des modifications de même ordre portant sur les artères permettraient aux pédicules de certains organes de s'allonger. Tous ces troubles seraient la manifestation d'une affection particulière, d'une véritable *diathèse ptosique* (Duchesne) ([1]). Il est certain qu'il existe parfois un état de flaccidité tellement accusé des parois abdominales et des intestins, qu'il en résulte une disposition très marquée à la chute des organes.

Trekaki (d'Alexandrie) ([2]) a fait remarquer que le mode d'habillement des femmes arabes différant totalement de celui des femmes européennes, il fallait chercher comme explication au rein mobile autre chose qu'une simple constriction. Elles ne portent en effet ni corset, ni ceinture, ni lien d'aucune sorte. Or, la mobilité rénale a été constatée dans 42 cas sur 100. Il suppose donc qu'il existe une faiblesse organique des tissus en particulier des liens d'attache du rein.

Anatomie pathologique. — Les très rares examens nécroscopiques pratiqués sur des malades porteurs de reins mobiles sont insuffisants par eux-

([1]) G. Duchesne. *Contribution à l'étude du rein mobile*. Thèse de Paris, 1891.
([2]) Trekaki. Rein mobile. *Congrès de méd.*, Paris, 1900.

mêmes pour trancher les points en litige. D'après les relevés de Bruhl empruntés à Durham, Schultze, Virchow, et aux annales de la Charité de Berlin, on trouve sur 20 916 autopsies, 20 cas de rein mobile, ce qui ne donne pas tout à fait la proportion de 1 pour 1000. Ce chiffre paraît *a priori* trop faible ; il faut en effet distinguer le vrai rein flottant du simple rein mobile et abaissé.

Le premier se rencontre rarement ; on l'observe dans la fosse iliaque, la région de l'ombilic, au-devant de la colonne vertébrale (Cruveilhier) ; l'enveloppe cellulo-fibreuse du rein est résorbée en partie, cependant la capsule surrénale a conservé sa situation habituelle. Dans des circonstances exceptionnelles on a signalé le déplacement du foie, de la rate, de l'intestin, de l'estomac. L'angle que fait le côlon ascendant avec le côlon transverse peut être abaissé, il en résulte que le gros intestin dans sa première portion se dirige obliquement de la fosse iliaque droite vers l'hypocondre gauche (Aberle, Hepburn, cités par Bruhl). Le rein flottant peut avoir un *mésonéphron*, ou prendre au contraire des adhérences avec les organes voisins (vésicule biliaire, côlon transverse, etc.).

Si le vrai rein flottant est si rarement observé aux autopsies, le *rein déplacé, mobilisé*, ayant subi un certain abaissement, se rencontre assez fréquemment (Heller, Weigert). Deletzine et Volkoff[1] ont remarqué que si on ouvre la cavité abdominale, le cadavre étant debout, les reins peuvent descendre très bas sans que les vaisseaux ou les ligaments soient allongés, sans qu'il y ait mésonéphron ni altération préalable des reins. La mobilité exagérée est seulement en rapport avec l'état de l'équilibre intra-abdominal, d'où l'influence d'une évacuation ascitique rapide, de grossesses antérieures, etc. Cette proposition est bien en rapport avec l'idée de Lindner déjà énoncée sur la fréquence du rein mobile constatée pendant la vie ; il s'agit là en effet d'une affection commune, le rein pouvant être perçu, soit par le procédé du ballottement (Guyon), soit par la méthode de capture de Glénard.

Le rein se fraye une voie par la seule issue qui lui est offerte, là où la capsule cellulo-adipeuse présente le moins de résistance, c'est-à-dire *en bas, en dedans et en avant*. Le rein en ectopie est d'ordinaire tordu autour de son axe ; l'extrémité supérieure devient interne, le bord externe devient supérieur, le hile regarde en bas. Les vaisseaux sont allongés, les uretères tordus ou simplement coudés ; il en résulte une *hydronéphrose intermittente* (Terrier et Beaudouin), ou définitive.

L'extrémité inférieure peut basculer en avant ; le plus souvent, c'est l'extrémité supérieure d'après le mécanisme de l'*antéversion* bien indiqué par Potain : le rein, après avoir glissé sous la face inférieure du foie, devient presque horizontal et son extrémité supérieure, perçue au-dessous des fausses côtes, peut simuler une tumeur du foie, de la vésicule biliaire ou du pylore (Bruhl). Cette migration du rein est précédée par un travail de péritonite circonscrite dont l'un des principaux effets serait la destruction de la capsule cellulo-adipeuse dans sa partie supérieure ; c'est par ce point affaibli que le rein s'échapperait. D'après Potain[2], la relation de ces lésions avec la *lithiase biliaire* serait établie.

Le rein flottant peut être *atrophié, congestionné, suppuré* (Cruveilhier, Andrew et Callender, Post, Peibler), simplement atteint d'hydronéphrose (Santifort, Haller). Harc, Wilse, Ahlfeld, Landau, Eger, ont mentionné des observations *d'hydronéphrose suppurée* ; Walter a signalé la *dégénérescence*

(1) Deletzine et Volkoff. Rein mobile. *Ann. des mal. des org. gén.-urin.*, 1897.
(2) *Congrès de Limoges*, 1890.

kystique; Wolcott, Kocher, Jessup, Czerny, de Lossen et Bonker ont constaté des *tumeurs*. Tous ces faits constituent des exceptions.

Symptômes. — Il résulte de l'exposé précédent que le rein est un organe facile à déplacer. Il glisse, descend, franchit sa membrane d'enveloppe alors que la capsule surrénale conserve sa situation. Si telle est la tendance du rein à l'ectopie, on ne doit pas s'attendre à trouver dans tous les cas de troubles significatifs de ce changement de position. En réalité, les troubles auxquels donnent lieu le rein mobile sont extrêmement variables depuis les désordres les plus passagers jusqu'aux complications les plus inquiétantes.

Beaucoup de faits de rein mobile passent inaperçus; dans la plupart des cas cependant un déplacement notable du rein s'accompagne de sensations douloureuses d'intensité variée qui invitent le médecin à explorer les régions lombaires. Souvent il s'agit d'un *simple malaise*, d'un tiraillement dans la région rénale postérieure, d'une pesanteur assez pénible au niveau des lombes ou dans un point quelconque de l'abdomen. La *douleur* est parfois comparée par les patients à celle que provoquerait une masse libre dans le ventre pouvant se déplacer d'un côté à l'autre. Il semble aux malades qu'un de leurs organes s'est décroché (Trousseau). Cette sensation est rarement accusée par eux au début de leur affection; elle est perçue quand le rein devient flottant ou lorsqu'il a été luxé par un violent traumatisme. La douleur ressentie peut être assez forte pour déterminer une syncope.

Les *irradiations douloureuses* peuvent se propager dans plusieurs directions et faire songer à l'existence d'une névralgie crurale, sciatique, intercostale ou pleurale (Guéneau de Mussy), iléo-lombaire.

Il n'est pas rare non plus d'observer de *véritables crises paroxystiques*, rapportées presque toujours à une colique hépatique, une colique néphrétique (Buret), une péritonite par perforation ou un étranglement par volvulus. Les malades accusent tout à coup une *douleur d'une intensité* extrême, accompagnée de nausées, de vomissements, de sensation de froid, avec petitesse du pouls et facies grippé, quelquefois compliquée de fièvre. Ces paroxysmes en apparence spontanés ont presque toujours été provoqués par des exercices violents tels que la course, la danse, le saut, l'équitation, les marches forcées ou des manœuvres un peu brutales. On a tout lieu de croire que ces accidents succèdent à une *torsion de l'uretère* quand le rein est déjà nettement ectopié; toujours est-il que le décubitus horizontal suffit à faire disparaître ces graves symptômes en permettant sans doute à la torsion de se réduire et à l'organe de reprendre sa place.

Becquet avait autrefois remarqué que les paroxysmes douloureux coïncidaient souvent avec les époques menstruelles et disparaissaient au moment de la cessation des règles. Il s'agirait d'une *fluxion rénale sympathique de la fluxion utérine*, expliquant la tuméfaction et l'endolorissement du viscère en ectopie.

La fluxion du rein, en augmentant le poids de l'organe, tend à exagérer son abaissement et à favoriser les coudures et les torsions de l'uretère. Pour Becquet, ces poussées congestives entraient même pour une grande part dans les causes déterminantes du rein mobile.

Les troubles digestifs sont de tous les symptômes ceux que l'on observe le plus fréquemment. Ils consistent en désordres purement nerveux; les

malades présentent des *crises gastralgiques* avec diminution de l'appétit; quelquefois, à la dyspepsie douloureuse se joignent des sensations de fausse faim, de perversion du goût, de ballonnement après les repas, de pyrosis. A ces manifestations succèdent des nausées, des vomissements et des signes non douteux de dilatation d'estomac. Il y a déjà bien des années que l'*ectasie gastrique* a été signalée comme symptôme habituel du rein mobile.

D'après Bartels et Muller-Varneck, le rein droit déplacé en dedans et en avant comprimerait la deuxième portion du duodénum au-devant de la colonne vertébrale; de là, rétention des matières, hypertrophie consécutive de l'estomac, atonie terminale avec dilatation confirmée. Les signes de dilatation disparaîtraient quand la chute du rein serait plus prononcée (Bartels).

Ce mécanisme paraît improbable, car le rein n'occupe pas souvent cette situation; d'ailleurs les troubles digestifs sont aussi fréquents lorsque l'affection siège à gauche. La *théorie du tiraillement*, soutenue par Landau et Lindner, n'offre pas beaucoup plus de vraisemblance.

Devant ces résultats négatifs certains auteurs ont supposé qu'il fallait renverser l'ordre d'apparition des symptômes, le rein mobile se présentant comme l'effet tardif d'une dilatation gastrique antérieure. Si le rein tombe ou se déplace c'est qu'il est entraîné par l'estomac quand celui-ci s'abaisse; c'est la théorie inverse de celle de Landau et Lindner, où le rein en s'abaissant tiraille et dilate l'estomac. D'autres pensent *que l'estomac n'agit sur le rein que par l'intermédiaire du foie*; les poussées de congestion hépatique si fréquemment observées à la suite de la dilatation de l'estomac se traduiraient par une augmentation de volume du foie et un déplacement du rein correspondant (Bouchard).

Il est difficile de trancher une pareille question. La dilatation de l'estomac, constatée pendant l'évolution du rein mobile, ne peut être mise en doute, non plus que les troubles digestifs qui la précèdent ou l'accompagnent, mais il ne paraît nullement démontré qu'elle soit la conséquence d'une simple compression par le rein déplacé, pas plus qu'elle ne déplace le rein elle-même.

S'agit-il d'ailleurs d'une dilatation vraie de l'estomac et non d'une simple distension (mégastrie d'Ewald) par simple atonie nervo-motrice? En faveur de cette dernière supposition, on peut citer tous les faits où les troubles digestifs disparaissent complètement en même temps que l'ectasie gastrique. Quant à l'influence du foie, comment admettre que de simples ictus congestifs produisent sur le rein une poussée suffisante pour le faire sortir de sa loge, alors que les grosses tumeurs du foie n'ont pas ce résultat? D'après ce que nous avons vu plus haut, le foie hypertrophié se porte en avant et en bas; pour déplacer le rein, il faut qu'il soit contrarié dans ce mouvement et repoussé en arrière (action du corset, du ceinturon, d'un lien).

L'*origine nerveuse* supposée des troubles gastriques n'est nullement en contradiction avec les recherches de Marfan, Rémond, Mathieu[1], qui tous trois ont signalé l'hyperchlorhydrie associée au rein mobile. La guérison de ces accidents et la disparition de l'hyperchlorhydrie marchent de pair, en même temps que s'améliorent les symptômes nerveux dont la dyspepsie n'est souvent que l'expression.

La mobilité du rein est souvent l'origine de *désordres du côté du système*

[1] A. Mathieu. Étude clinique sur le rein mobile chez la femme. *Soc. méd. des hôp.*, 1892.

nerveux. Les malades sont souvent inquiets, excitables, d'humeur difficile et bizarre (Guiard). Il n'est pas rare de constater chez les femmes des manifestations hystériques, et si dans quelques observations celles-ci paraissent antérieures ou concomitantes, il en est d'autres où très certainement les troubles hystériques ont succédé au déplacement du rein (Guéneau de Mussy, Lancereaux, Chroback).

L'affection étant si fréquente chez la femme, cette coïncidence et cette relation de cause à effet sont très naturelles, mais, si l'affection dure longtemps, on voit survenir chez les hommes comme chez les femmes un état psychique dépressif avec tendance à l'hypocondrie. Dans certains cas, les manifestations de la neurasthénie deviennent prédominantes, remplissent le tableau morbide à tel point qu'il est légitime de décrire, à côté de la *forme douloureuse*, une *forme neurasthénique* (Bruhl).

Litten et Stiller ont signalé la *production de l'ictère* attribué par Litten à la compression des voies biliaires par le rein droit déplacé; Landau suppose qu'il y a angiocholite catarrhale consécutive à la compression du duodénum. L'origine de l'ictère peut être différente, car, sans rappeler les observations où la congestion hépatique est signalée, Weisker et Potain ont insisté sur les rapports du rein mobile et de la lithiase.

La miction se fait, en général, sans difficulté; les urines peuvent être rares, foncées, légèrement albumineuses, ou au contraire très abondantes; ces modifications sont passagères, à moins que ne surviennent des accidents d'étranglement rénal.

Signes physiques. — A partir du moment où l'attention est attirée du côté de l'abdomen par les douleurs plus ou moins vives que les malades ressentent, on peut constater du côté du rein des signes qui permettent d'affirmer le déplacement de l'organe.

A l'état de santé, lorsque le rein présente son volume normal, si l'on cherche par la palpation bimanuelle, le *procédé du ballottement* (Guyon), ou le mode de préhension conseillé par Glénard, l'extrémité inférieure de l'organe, cet examen est négatif.

Mais, quand le rein augmente de volume, ou lorsqu'il s'abaisse, on perçoit nettement cette extrémité, au moment des grandes inspirations (premier degré ou pointe de néphroptose); Kuttner et Glénard distinguent, en outre, deux variétés de rein mobile, suivant l'étendue de l'organe accessible à la palpation. Quand le rein est abordable dans son entier (Küttner), c'est-à-dire lorsqu'on peut former un sillon au-dessus du rein, en comprimant les tissus avec les doigts (Glénard), on est en présence du vrai *rein mobile*. Au degré le plus élevé, il s'agit du *rein flottant*.

Dans le cas de rein mobile et de rein flottant, il n'est pas nécessaire de rechercher l'organe par le ballottement, la palpation suffit; on trouve au-dessous du rebord costal, à la région épigastrique ou dans l'une des fosses iliaques, une *tumeur lisse ovoïde légèrement bombée* sur ses faces, présentant une de ses extrémités arrondie.

En général, d'une consistance ferme, elle n'est pas douloureuse, sauf au moment des périodes menstruelles et dans le cas de congestion consécutive à la torsion des uretères; elle a les dimensions et la forme du rein, le diagnostic s'impose. Certains de ces reins se déplacent avec la plus extrême facilité, à

peine ont-ils été explorés qu'ils fuient sous les doigts et regagnent momentanément leur loge d'où il est difficile de les déplacer à nouveau. D'autres s'échappent et reviennent avec la même rapidité, on peut les faire voyager dans l'abdomen et leur faire dépasser la ligne médiane (Drysdale). Au cours de ces explorations, les accidents consécutifs à l'étranglement rénal peuvent éclater, provoqués par des manœuvres faites sans précaution.

Dans certaines observations où le rein est depuis longtemps en position d'ectopie, on peut constater du même côté la *dépression lombaire* (Rayer, Trousseau, Fritz, Labadie-Lagrave), symptôme contesté par Keppler, Duguet, Buret, Landau. A la percussion de la région lombaire, les malades étant couchés sur le ventre, on note la disparition de la matité et de la résistance au doigt (Trousseau, Piorry, Guttmann).

Ce signe manquant assez souvent, beaucoup d'auteurs n'y attachent aucune importance. Il est utilisable cependant dans quelques cas. La recherche du ballottement permet de diagnostiquer des déplacements faciles, Lindner et Israël conseillent d'explorer l'abdomen en mettant les malades dans le *décubitus latéral*, les cuisses fléchies; on pourrait ainsi saisir le rein et parcourir sa surface jusqu'au hile. Küttner recommande d'examiner les malades debout; dans les cas douteux on utilisera les inspirations profondes.

La tumeur se déplace souvent d'elle-même sous l'influence de certains mouvements et reparaît à l'occasion de mouvements contraires, décubitus alternatif à gauche et à droite ou mouvements respiratoires exagérés. Une fois que l'exploration a permis de trouver le rein et de le saisir, il est assez facile de le ramener à sa position normale et de le réduire complètement; cette réduction doit être tentée *en haut*, *en arrière* et *en dehors*, surtout si l'on profite pour cela d'un mouvement d'expiration (Guiard). Ces tentatives de réduction sont quelquefois couronnées de succès; quand la luxation du rein est la conséquence d'un traumatisme violent, le déplacement peut ne plus se reproduire, la guérison s'obtient en quelques jours. Dans d'autres circonstances, le traumatisme est le point de départ d'un rein mobile permanent (Bruhl).

Dans la plupart des cas la *palpation* de la tumeur ne donne lieu à aucune sensation pénible. Trousseau avait noté cependant une sensibilité spéciale qu'il comparait à celle que provoque la pression d'un rein normal. Si par contre on déplace le rein, on produit le plus souvent une douleur sourde avec état de malaise, nausées et tendance à la syncope, comme si l'on mettait en jeu par cette exploration le sympathique abdominal. Enfin, la palpation sera toujours douloureuse si le rein ectopié est entouré d'une zone de périnéphrite, de péritonite localisée, ou le siège d'altérations diverses.

Certains auteurs reconnaissent trois périodes *dans la marche* de l'ectopie rénale :

Dans la première, le rein n'a subi *qu'un déplacement léger*. Ce premier degré correspond à *la pointe de néphroptose* de Glénard. Pour le percevoir, on commande au malade de faire une forte inspiration. L'extrémité inférieure du rein glisse au-dessous des fausses côtes où les doigts la sentent sans pouvoir la saisir; aussitôt l'inspiration finie, le rein remonte et se dérobe par échappement. Chauffard donne à ce premier degré le nom de *rein abaissé*. De temps à autre, surtout à l'occasion des règles, d'une constriction trop forte ou d'exercices un peu violents, le rein devient le siège de douleurs spontanées que la pression

exaspère. Ces accès durent de quelques heures à plusieurs jours, puis l'organe rentre plus ou moins complètement à sa place en conservant encore pour quelque temps une sensibilité qui s'atténue peu à peu. A ce degré, la guérison complète et définitive est possible et n'est même pas très rare (Guiard).

Dans la seconde période, le *déplacement et la mobilité sont permanents*, les paroxysmes douloureux surviennent à des époques irrégulières.

Dans la troisième, la *congestion* s'accompagne de douleurs vives, d'*inflammation* périrénale, et le rein se trouve bientôt fixé par des adhérences. Dès lors le retour aux conditions normales est impossible. Le rein immobilisé et fixé reste soumis aux mêmes poussées congestives que le rein mobile; par exception il n'est pas douloureux, la guérison semble assurée. Le plus souvent, dit Becquet, au moment de la ménopause, on voit les crises douloureuses disparaître ou diminuer notablement.

Complications. — D'une façon tout exceptionnelle, on a signalé la compression d'organes importants, de la *veine cave* avec thrombose consécutive (observations de Girard et Landau).

Le rein déplacé peut comprimer les deux uretères au point de produire une *anurie complète*, dans ces cas les malades succombent à des accidents urémiques (Béhier, Labadie-Lagrave).

De toutes les complications, la plus importante comprend la série des accidents connus sous le nom d'*étranglement rénal*, déjà très exactement décrits par Trousseau.

Nous y avons fait allusion plus haut : on croit assister au tableau d'une péritonite aiguë, sauf que, dans la plupart des cas, la fièvre manque. Le ventre se ballonne, devient d'une sensibilité exquise. L'examen de l'abdomen est pour ainsi dire impraticable au moins pendant les premières heures, sinon on peut dès le début limiter par la palpation une région particulièrement douloureuse où se rencontre une tumeur d'un volume supérieur à celui du rein par suite de l'hyperémie dont l'organe est le siège. Quand la crise s'est amendée, on perçoit dans l'un des flancs une *tumeur fluctuante*. Au bout de quelques heures ou de plusieurs jours, tout se calme, et après l'évacuation d'urines abondantes la tuméfaction du flanc disparaît; de pareils accidents peuvent se reproduire.

Dietl suppose qu'il se développe au niveau du rein en migration une zone de péritonite. Cette explication a été depuis défendue par Rollet et Ebstein. Gilewski soutient l'idée de la compression de l'uretère entre le rein et un plan résistant, ou de la torsion de l'uretère sur lui-même. Dans les deux hypothèses, il se produirait un obstacle immédiat à l'écoulement des urines et par conséquent une *hydronéphrose aiguë*.

Mosler et Rosenstein contestent la véracité de cette explication. C'est néanmoins la plus vraisemblable, bien que l'idée d'une hydronéphrose aiguë soit difficile à accepter à cause du peu d'extensibilité du rein et du bassinet, la dilatation du bassinet paraissant devoir être toujours préparée de longue date. Landau supposait de son côté une torsion de la veine rénale, mais depuis, il accepte avec Gilewski, Senator, Lindner, Terrier et Baudouin l'hypothèse d'une *hydronéphrose aiguë intermittente*. Il est possible que, dans les premières crises, il n'y ait à la suite de la torsion de l'uretère qu'une certaine augmentation de volume du rein avec douleurs vives, émission d'urines rares et sanguinolentes, et, au moment du retour à la santé, évacuations d'urines abon-

dantes et limpides. Après un certain nombre de paroxysmes et de détentes, il pourrait se faire, d'après Terrier et Baudouin [1], des adhérences entre le bassinet dilaté et l'uretère ; le liquide ne pourrait plus dès lors s'écouler, l'hydronéphrose serait fermée.

Depuis que Glénard considère le *rein mobile comme une manifestation de l'entéroptose*, l'attention des médecins s'est portée sur la coïncidence des déplacements du foie, de la rate et des intestins venant compliquer la symptomatologie de l'ectopie rénale. Tuffier et Duchesne opposent le rein déplacé où l'affection entière gravite autour du rein et le *rein mobile compliqué* où tous les viscères abdominaux participent à la chute des organes, de sorte que la lésion rénale n'est plus qu'un élément d'un syndrome plus complexe.

Pour Glénard, la mobilité du rein est produite par l'entéroptose de la première anse transverse du côlon. Drummond dit que, dans presque tous les cas où le rein a été trouvé mobile, les autres organes abdominaux avaient en même temps leurs ligaments relâchés. Plus d'une fois il y avait un mésonéphron, mais beaucoup plus souvent le feuillet péritonéal était simplement distendu, de telle sorte que l'organe pouvait être placé dans de nombreuses et variables positions. Tuffier soutient que la néphroptose est un facteur secondaire, il s'agit d'une insuffisance de la ceinture abdominale ; c'est pour le rein la disposition analogue à celle de l'intestin dans la *hernie de faiblesse* lorsque la paroi de l'abdomen ne peut plus résister à la pression intra-abdominale.

Les malades qui sont atteints de cette forme de *néphroptose* sont presque toujours des femmes, des névropathes chez lesquelles la menstruation s'est établie tardivement et n'a jamais été régulière. La peau de l'abdomen est flasque, dépressible, au point qu'on arrive presque toujours, et sans efforts, à sentir la colonne vertébrale; elle est parcourue de larges et nombreuses vergetures non en rapport avec le nombre des grossesses, comme si elle avait cédé au premier effort de tension (Duchesne). Lorsque les malades sont debout, leur ventre est plus ou moins tombant; dans le décubitus, l'abdomen s'affaisse, s'étale et s'aplatit; si l'on fait asseoir la malade, le ventre prend l'aspect *trilobé* déjà indiqué par Malgaigne. L'abaissement s'observe bientôt sur l'autre rein ; plus tard, l'utérus en rétroversion s'abaisse, la vessie vient faire saillie au niveau de l'orifice vulvaire, le rectum déborde l'anus ; on constate aussi une tendance aux hernies. Rayer avait déjà signalé une hernie crurale contenant le cæcum et qui se compliquait d'un rein flottant.

Des *troubles digestifs* avec dilatation considérable de l'estomac, des sensations douloureuses qui font dire aux malades que leurs intestins se réunissent au bas du ventre et tombent, des désordres nerveux hystériques et neurasthéniques avec mélancolie et tendance au suicide, des modifications nombreuses du système vasculaire, varices, hémorroïdes, cardiopathies, constituent les principaux symptômes qui accompagnent cette variété de *pantoptose* (Duchesne). D'après Tuffier et Duchesne, chez ces malades tous les tissus sont de mauvaise qualité; il y a atonie gastrique, intestinale, nerveuse. L'état névropathique dérive peut-être autant de cette cause que des troubles consécutifs à la dilatation de l'estomac, peut-être aussi de l'épuisement nerveux. Si l'on ajoute que

[1] F. TERRIER et M. BAUDOUIN. *De l'hydronéphrose intermittente*. Paris, 1891, et M. BAUDOUIN. L'hydronéphrose des reins mobiles (hydronéphrose intermittente). *Gaz. hebd.*, 1892. VOIZOT. *Hydronéphrose intermittente par déplacement du rein*. Thèse de Paris, 1900.

la masse intestinale ptosée agit sur les nerfs abdominaux dont l'irritation retentit douloureusement sur les centres, on aura réuni toutes les conditions qui déterminent l'existence du *rein mobile compliqué* et lui impriment une physionomie caractéristique. L'entéroptose, comme la chute du foie, du rein et de la rate, ne serait qu'un des accidents d'une maladie générale non encore décrite, véritable dystrophie caractérisée par un état d'infériorité physiologique des tissus et des différents systèmes (Tuffier).

Par ces quelques données, il apparaît que la dénomination de rein mobile s'applique aujourd'hui à des groupements de faits assez différents les uns des autres. Les observations recueillies depuis l'emploi de méthodes d'exploration plus rigoureuses établissent la très grande fréquence du déplacement de l'organe. La mobilité, précédant l'ectopie, reconnaît pour cause principale la laxité des attaches du rein avec les parties qui l'entourent. Si le déplacement s'observe surtout chez la femme et du côté droit, c'est sans doute par suite de certaines habitudes de constriction de la base du thorax qui lui sont propres et par l'intermédiaire du foie abaissé et déformé. Comment relier à cette mobilité les troubles digestifs et les désordres nerveux? Sont-ils en relation immédiate avec l'ectopie du rein, ou ne représentent-ils que des phénomènes surajoutés et concomitants tributaires de l'hystérie ou de la neurasthénie? Les deux opinions sont soutenables, car si, d'un côté, la maladie peut être absolument latente, bien que le rein soit déplacé, de l'autre, l'ectopie rénale se traduit par des troubles digestifs et nerveux qui se dissipent lorsque le rein est maintenu ou fixé. Il est vrai que même en cette circonstance on peut soutenir que le rein mobile ne fait qu'éveiller ou rendre manifeste une disposition nerveuse jusqu'alors méconnue.

L'interprétation des phénomènes rapportés au *rein mobile compliqué* paraît plus difficile encore. Si l'on accepte que le seul déplacement du rein explique la dyspepsie et les troubles nerveux qui l'accompagnent, comment ne pas admettre que la chute du foie, de la rate, de l'intestin, la ptose générale des viscères puisse amener les mêmes effets ? Dans les deux séries de troubles, le sympathique abdominal est continuellement sous le coup d'excitations et de froissements qui peuvent retentir sur le système nerveux central, et provoquer des perturbations du côté de l'estomac et de l'intestin. On ne saurait dans ces conditions rapprocher le rein mobile simple du rein mobile compliqué. En tout cas, on n'a pu, jusqu'à ce jour, démontrer que le ventre tombant avec rein mobile n'est que l'exagération du rein mobile simple, et que l'explication s'en trouve dans la distension et le relâchement des parois abdominales, conséquence lointaine de grossesses répétées. Cette question est encore à l'étude ; il en est de même, on le sait, de l'ensemble des troubles décrits par Glénard sous la dénomination d'entéroptose.

Diagnostic. — Une maladie qui peut se dissimuler sous les traits de la *dyspepsie* ou de la *neurasthénie* est toujours d'un diagnostic difficile. Les troubles nerveux et dyspeptiques sont si fréquents chez la femme, et reconnaissent des origines si nombreuses, qu'il est impossible, avant d'avoir épuisé la longue liste des affections donnant lieu à ces sympathies, de songer de prime abord à l'une des formes latentes du rein mobile. Il suffit d'en être averti pour ne pas laisser de côté cette cause importante de désordres.

Dans tout examen complet d'un malade, l'exploration rénale est faite aujour

d'hui avec le soin que l'on apporte à l'investigation des autres appareils. Aussi les erreurs et les oublis sont-ils moins nombreux qu'autrefois. On laissera donc difficilement passer un simple abaissement, encore moins une véritable ectopie du rein. Quand la tumeur est abordable, les difficultés du diagnostic n'augmentent pas, bien loin de là; les erreurs, sauf exception, se limitent à un petit nombre de faits.

Il faudra se rappeler que le rein peut se présenter immédiatement sous le foie par une de ses extrémités avoisinant la vésicule biliaire, comme dans les observations de Potain. Dans d'autres circonstances, il peut être fixé en ectopie dans une région quelconque de l'abdomen, et, s'il est déformé, en imposer pour une *tumeur* de l'*épiploon*, de l'*estomac*, de l'*intestin*, de l'*utérus* ou de l'*ovaire*, et même pour un début de grossesse.

Si les symptômes *douloureux* sont les plus saillants, c'est avec les névralgies diverses, intercostale, iléo-lombaire, crurale, sciatique, que le diagnostic restera en suspens. Les crises paroxystiques seront quelquefois attribuées à tort aux coliques hépatiques, néphrétiques, à la gastralgie simple, à un début de péritonite ou d'obstruction intestinale, à la colique de plomb ou même à de simples douleurs hystériques.

Si l'on excepte les observations rares d'étranglement et d'urémie, l'ectopie rénale n'offre pas de gravité. « Cette affection, dit Trousseau, ne devient grave que par les erreurs auxquelles elle peut donner naissance et le traitement erroné qui en découle. »

Le rein mobile constitue cependant, chez certains malades, sinon une maladie sérieuse, au moins une véritable infirmité. De temps à autre se produisent des congestions hyperémiques avec chute plus marquée du rein, ces accès coïncident fréquemment chez les femmes avec la période menstruelle. A ce moment, la situation des patientes est des plus pénibles; une douleur sourde avec exacerbations fréquentes est une cause de malaise et d'anxiété continuels. L'appétit se perd, les malades se découragent et une fois la santé revenue restent sous la crainte d'une crise nouvelle; de sorte que leur état mental est désespérant. Sous l'influence d'une grossesse, les troubles peuvent s'amender, disparaître et le rein reprendre sa place (Fritz, Hœre, Oppolzer). L'amélioration se fait souvent attendre jusqu'à l'âge de la ménopause.

Quand les accidents se répètent ou prennent une acuité trop considérable, l'intervention devient nécessaire.

Traitement. — Lorsque le médecin, prévenu par un ensemble de symptômes démonstratifs, aura complété son diagnostic par la palpation et constaté la présence d'un rein mobile, son premier soin devra consister à en opérer la *réduction*. Étant donnés la situation normale du rein et son déplacement habituel, c'est presque toujours en *haut*, en *arrière* et en *dehors* que cette réduction sera tentée. Des dispositions très particulières peuvent se présenter et obliger le médecin à modifier les manœuvres de réduction. On se guidera sur les données fournies par l'examen direct. Dans beaucoup d'observations la réduction a été obtenue avec la plus grande facilité, mais, si le rein, malgré des tentatives nombreuses, ne peut être à nouveau délogé, cela ne veut pas dire qu'il soit irrémédiablement réduit. Sous l'influence d'un effort ou de la station debout, la chute pourra se reproduire, si même elle ne s'effectue pas spontanément.

Dans ces conditions, il faut maintenir l'organe par un bandage de corps ou par une pelote appropriée, ou mieux encore par la sangle de Glénard. On empêche ainsi les déplacements et l'on peut contribuer à rendre la réduction définitive. En tout cas le bandage contentif avec pelote peut avoir comme effet de remédier même dans les cas complexes à l'entéroptose et au déplacement du rein, par suite de mettre un terme aux malaises, aux douleurs et aux troubles digestifs qui accompagnent si fréquemment ces états.

Le bandage, la pelote et la sangle ne donnent pas constamment le résultat que l'on cherche, le rein se dérobe, ou, malgré le temps, reste toujours facile à mobiliser sous la plus légère pression. Il n'y a pas dans ces nouvelles circonstances indication à modifier la ligne de conduite; l'intervention est au contraire inévitable si le déplacement du rein donne lieu aux douleurs, aux troubles digestifs et aux accès de mélancolie dont nous avons parlé. L'opération consiste à aller à la recherche du rein et à le fixer à la paroi abdominale aussi haut que possible par plusieurs points de suture. La néphropexie exécutée d'abord par Hahn a été répétée par Tuffier (1) et Bazy (2) avec succès. Cependant, le maintien de l'organe n'est pas toujours définitif et la chute peut se reproduire.

L'*étranglement* cède habituellement au décubitus horizontal, aux fomentations calmantes et à l'emploi des narcotiques ; il est inutile de faire des tentatives pour redresser l'uretère, les accidents se dissipent d'eux-mêmes. On peut en dire autant des accidents de l'hydronéphrose intermittente bientôt suivis d'une débâcle urinaire. Une fois la détente obtenue, on pratiquera la néphrorraphie. La *néphrectomie* doit être réservée aux cas exceptionnels où des accidents de péritonite sont imminents. Elle sera de même indiquée si le rein est en même temps le siège d'une altération avancée, pyélonéphrite ou tumeur.

CHAPITRE XXIII

LITHIASE RÉNALE

De nouvelles méthodes thérapeutiques appliquées au traitement des gros calculs du rein ont profondément modifié le pronostic des formes graves de la *lithiase rénale*. Par ce côté, cette maladie appartient désormais au domaine de la chirurgie. Cependant, comme elle est d'observation journalière, et que dans ses allures les plus communes elle est susceptible d'amélioration et de guérison, soit spontanément, soit à la suite d'une intervention médicale, il faut étudier successivement ses *origines*, ses *manifestations cliniques les plus saillantes* telles que la *colique hépatique* et *certaines complications* comme l'*hématurie*, la *pyélonéphrite*, l'*hydronéphrose* et l'*anurie* qui peuvent modifier d'un moment à l'autre la ligne de conduite à tenir.

(1) Pour le traitement chirurgical, voir TUFFIER. *Traité de chirurgie*, t. VII, art. REIN MOBILE.

(2) P. BAZY. Des formes graves du rein mobile, de la cachexie néphroptosique et de son traitement par la néphropexie. *Rev. de Gyn.*, 1899.

Hippocrate et Galien signalaient déjà l'influence de la *diète aqueuse* dans le traitement des calculs urinaires, mais Arétée montrait que les lithotriptiques n'avaient aucune action sur les calculs d'un certain volume. Dès cette époque, l'insuffisance de la thérapeutique interne se trouvait établie. La maladie était d'ailleurs trop mal connue pour que cette lacune fût rapidement comblée.

Morgagni en signalant les *formes latentes* de la lithiase, Van Swieten en montrant le rôle de la *stagnation de l'urine* et Sydenham en insistant sur les relations étroites *de la goutte* et *de la gravelle*, et sur l'hématurie consécutive à la présence de calculs dans le bassinet [1] contribuèrent chacun pour une grande part à compléter l'histoire clinique de cette affection.

Les recherches ultérieures de Scheele sur l'*acide lithique* (*acide urique* de Pearson) ; de Wollaston et Bergmann, sur la composition de certains calculs formés de phosphate ammoniaco-magnésien, d'oxalate de chaux et d'oxyde cystique ; de Fourcroy et Vauquelin, sur la présence dans certaines pierres d'urate d'ammoniaque et de silice ; de Marcet, sur l'oxyde xanthique et les calculs fibrineux; de Brugnatelli et Prout, sur les simples dépôts pulvérulents, ont ouvert la période chimique fermée par les remarquables travaux de Magendie, Bigelow et C. Robin.

Les traités de Rayer et de Civiale, si riches en observations de tous genres, et tous les travaux publiés depuis, en faisant mieux connaître les formes multiples de cette affection et les complications qu'elle engendre, conduisent jusqu'à la *période chirurgicale*, où la médecine garde sa place dans la thérapeutique de la gravelle et des graviers peu volumineux; le rôle de la chirurgie ne commence légitimement que là où la médication interne est reconnue impuissante (Le Dentu) [2].

Étiologie et pathogénie. — La *composition chimique* des calculs, graviers ou sables déposés dans les conduits excréteurs des reins et le bassinet, démontre que ces concrétions proviennent de la précipitation de substances *normalement dissoutes* dans le sang et l'urine. Il semble donc qu'il n'y ait qu'à rechercher les conditions favorables au dépôt et à la précipitation de ces substances salines, pour établir la pathogénie de la lithiase rénale, mais, malgré la simplicité apparente du problème à résoudre, les résultats obtenus jusqu'à ce jour sont encore incomplets, et leur valeur incertaine.

A. — Pour une *première* catégorie de faits, l'on suppose que la formation des calculs et des graviers est subordonnée à *l'inflammation des muqueuses.* L'urine, au contact de surfaces enflammées, subirait une modification dont l'un des principaux effets consisterait dans le dédoublement et la précipitation de sels dissous. La théorie du *catarrhe lithogène* de Meckel [3] est l'expression la plus ancienne de cette manière de voir. Sous l'influence d'un catarrhe spécifique, les muqueuses seraient recouvertes d'un *mucus oxalique* avec transformation secondaire en *acide urique*, *urates et phosphates.* L'objection la plus sérieuse que l'on puisse faire à la théorie de Meckel est la rareté du catarrhe considéré

[1] D'après l'observation de Sydenham intitulée : Dissertation sur le pissement de sang causé par une pierre engagée dans les reins, tirée de la *Médecine pratique* de Sydenham. Trad. 1816, t. II, p. 188, citée par Dieulafoy. *Path. int.*, t. III. p. 240.

[2] Le Dentu. *Affections chirurgicales des reins*, 1889.

[3] Voir aussi Crozant. Coliques néphrétiques et gravelle. *Union méd.*, 1851.

comme cause première des accidents. Le plus ordinairement les calculs du rein, comme ceux de la vessie d'ailleurs, ne s'accompagnent ni de pyélite, ni de cystite. De pareilles inflammations compliquent parfois la lithiase, mais en provoquent rarement l'apparition.

Il en est ainsi tout au moins pour les *calculs les plus durs*, et l'on sait que la cystite est une conséquence peu habituelle de la pierre ; les plus volumineuses concrétions peuvent séjourner dans les voies urinaires, sans provoquer la moindre réaction, et l'examen direct au cours de la taille hypogastrique fait souvent constater l'intégrité de la vessie. On rencontre de même, aux autopsies, des calculs du bassinet sans traces de pyélite ; par contre, lorsque la vessie, l'uretère ou le bassinet sont le siège d'inflammations, d'ulcérations et d'épaississements, on est souvent en droit de considérer ces lésions comme secondaires à la présence des *calculs* ; en somme, l'*inflammation pré-calculeuse* est exceptionnelle.

On doit cependant faire une réserve en ce qui concerne une forme particulière de la gravelle dite *alcaline*, où les concrétions sont presque entièrement formées de *phosphates* et de *carbonates*, phosphate et carbonate de chaux, phosphate ammoniaco-magnésien (*gravelle terreuse*), c'est-à-dire de concrétions irrégulières et friables. La précipitation de ces sels s'opère assez vite et parfois se reproduit peu de temps après leur évacuation. C'est du moins ce que l'on observe pendant l'évolution des cystites chroniques. Mais il n'est pas certain que même dans ces circonstances l'inflammation de la vessie ait toujours précédé le dépôt des graviers, elle a pu se développer en même temps que ceux-ci se déposaient, ou consécutivement à leur apparition. La cystite ne ferait ainsi que favoriser l'accroissement des concrétions anciennes ou la précipitation de nouveaux calculs.

B. — D'après une *deuxième* théorie exposée par Scherer, la cause déterminante de la production des calculs serait une *fermentation tantôt acide, tantôt alcaline* de l'urine. A la *fermentation acide* serait due la production d'acide lactique ; l'*acide urique* déplacé de ses combinaisons par l'acide lactique formerait des graviers de dimensions variables. La *fermentation alcaline* provoquerait la transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque, la combinaison de cette base avec l'acide urique pour former de l'urate d'ammoniaque, avec le phosphate de magnésie pour former le phosphate ammoniaco-magnésien. Les fermentations acide et alcaline pourraient en alternant donner lieu à l'édification des calculs mixtes.

L'explication précédente ne saurait convenir à la formation de certains calculs, tels que ceux d'*oxalate de chaux* par exemple. On sait d'ailleurs que les urines fermentent sans qu'il en résulte une disposition favorable à l'apparition des graviers. La décomposition ammoniacale des urines sous l'action de la *torulacée* de Pasteur et Van Tieghem, de la *bactérie* décrite par Bouchard ; la transformation muco-purulente de ce liquide produite par la *bactérie septique* ou *pyogène*, peuvent entretenir dans les voies urinaires un état d'inflammation permanent avec altération profonde des urines sans que la moindre concrétion soit appréciable même au bout de plusieurs mois.

De même, le rôle attribué aux différentes bactéries dans la pathogénie de la lithiase rénale est encore problématique. On ne peut que signaler l'action pos-

sible des différentes inflammations spécifiques des voies urinaires (néphrites et pyélites infectieuses), mais, avant de l'admettre, il faut attendre que la preuve en soit apportée, ainsi qu'ont tenté de le faire pour la lithiase biliaire, Dupré. Dittel et Létienne. La constatation faite par Galippe [1] de micro-organismes au centre des calculs n'est pas une preuve péremptoire, et ne permet pas de conclure à la réalité de leur action catalytique sur les urines.

C. — Dans l'impossibilité où l'on est d'établir sur des faits irrécusables l'influence : 1° du *catarrhe lithogène*; 2° de la *fermentation des urines* et de l'*intervention microbienne*, on doit de toute nécessité revenir à l'idée d'une *diathèse*, d'une *modification particulière des humeurs*. Cette disposition est depuis longtemps mise en évidence par les relations qui unissent la gravelle acide, la plus commune de toutes, à la diathèse urique et à l'uricémie.

Pour la plupart des auteurs, la *gravelle oxalique* appartient à la lithiase acide et par conséquent à la diathèse urique et à l'uricémie (Lecorché). D'après Owen Rees, Golding Bird, Gallois, Debout d'Estrées, l'acide oxalique dérive directement de l'acide urique par une oxydation plus complète. Cette opinion a été confirmée par A. Gautier.

Peut-être peut-on soutenir également que les calculs d'oxalate de chaux sont surtout fréquents chez les uricémiques adonnés à certains aliments très riches en oxalates. En fait, la lithiase oxalique est beaucoup moins fréquente que la lithiase urique, mais elles peuvent coïncider.

Les concrétions de *cystine* et de *xanthine* proviendraient aussi d'une modification de l'acide urique (Pelouze et Frémy). Sans mettre en doute cette assertion basée sur les affinités chimiques des deux corps, l'observation démontre que les calculs de cystine et d'acide urique s'observent chez le même malade et que leur production et leur élimination peuvent être alternantes (L. Desnos, Debout).

La lithiase urinaire, si l'on en excepte la lithiase alcaline, calcaire ou ammoniacale, se trouve dominée par les conditions qui entretiennent la *diathèse urique*, l'*uricémie* et par conséquent par les maladies appartenant à l'arbre arthritique et herpétique ou au groupe des maladies dites par nutrition retardante. Pour être efficace sur la production des calculs, cette disposition doit être continue.

La clinique nous révèle toute une série de faits où des concrétions se déposent dans les voies urinaires d'une façon temporaire et presque physiologique (infarctus uratiques des goutteux), sans qu'il en résulte de précipitation de calculs dans les bassinets ou les uretères.

Chez *les nouveau-nés*, ces dépôts disparaissent rapidement, et chez les goutteux n'atteignent presque jamais de grosses dimensions. Au lieu d'urate de soude, les tubes urinifères peuvent contenir des graviers d'acide urique, ainsi que Rayer d'abord, puis plus récemment Rendu, l'ont observé.

On ne sait rien de précis sur les relations de la *goutte* et des *maladies arthritiques* avec les *gros calculs du rein*. Les rapports de la *gravelle* avec ces mêmes affections sont beaucoup mieux établis, comme l'on peut en juger d'après les statistiques. Déjà Fernel, Frank, Prout avaient affirmé *l'hérédité* de la lithiase.

[1] GALIPPE. *Bull. Soc. biol.*, 1886, et *Sem. méd.*, 1886, p. 98.

Civiale la contestait, mais sur 585 observations Debout relève 191 fois les antécédents héréditaires en ligne directe ou collatérale, c'est-à-dire *dans plus du tiers des cas*; d'ailleurs, ainsi que le fait remarquer Bouchard, il ne faut pas s'attacher à retrouver l'hérédité de la maladie, mais l'hérédité de la disposition morbide générale qui se traduit par la goutte, l'obésité, le diabète ou les autres maladies par ralentissement de la nutrition dont la gravelle fait partie.

Contrairement à la lithiase vésicale, si fréquente dans les premières années, les calculs du rein nécessitant l'opération ne s'observent qu'à partir de l'âge moyen de la vie; or, d'après une statistique de Durand-Fardel portant sur 280 graveleux, on ne note que 12 cas au-dessous de 30 ans, et 5 cas au-dessous de 20 ans, tandis qu'il en existe 149 de 30 à 60 ans. Il y aurait, d'après ces chiffres, un parallélisme assez net entre la fréquence de la lithiase et de la gravelle rénale suivant les âges. A cette manière de voir, logique en apparence, Le Dentu fait une objection sérieuse.

D'après son expérience, l'accroissement des calculs du rein se ferait avec une extrême lenteur, et dans nombre de cas ne donnerait lieu à aucun signe appréciable, de sorte qu'un gravier déjà trop gros pour franchir l'uretère d'un enfant pourrait augmenter de volume et ne se manifester qu'assez tard au moment de l'âge mûr, soit par des coliques néphrétiques, soit par des complications comme la pyélite et l'hydronéphrose. La statistique dressée par Comby est favorable à cette opinion [1].

Les *hommes* sont beaucoup plus fréquemment sujets à la gravelle et à la lithiase rénale que les femmes, c'est là un fait connu depuis longtemps et en opposition formelle avec les résultats que donne la même recherche à propos de la lithiase biliaire. Sur 526 cas de gravelle, on ne trouve que 65 femmes (Durand-Fardel); *c'est à peine un cinquième*. Dieulafoy indique comme cause prédisposante, chez les femmes, la gravidité. Schrœder donne la proportion à peu près inverse pour la lithiase biliaire. Cependant Sénac, dans une statistique portant sur 166 cas de calculs du foie, signale dans les antécédents personnels ou héréditaires 98 fois la gravelle rénale. Aucun relevé n'est aussi favorable à l'idée des équivalences pathologiques acceptées dans la série des maladies arthritiques ou par nutrition retardante [2].

Certaines causes adjuvantes ont une action manifeste sur le développement de la lithiase rénale, il faut signaler l'*alimentation*, l'*hygiène* et les *traumatismes*.

La vie sédentaire, le défaut d'exercice, volontaire ou forcé par suite de maladie et de séjour prolongé à la chambre, le surmenage cérébral, une alimentation trop riche, des boissons trop peu abondantes, gazeuses, acides, sucrées, le fonctionnement insuffisant de la peau entretenu par le froid, par les obstacles apportés à la respiration, par le séjour habituel dans l'air confiné, par l'atonie nerveuse, par la tristesse, par l'hypocondrie, par la dyspepsie acide (Bouchard), sont des facteurs importants qui prédisposent à l'uricémie et à toutes les affections qui en dérivent.

Pour qu'il y ait gravelle, il faut non seulement que l'acide urique soit augmenté dans le sang, mais que les urines soient concentrées, hyperacides

(1) J. Comby. La lithiase rénale chez les enfants. *Arch. gén. de méd.*, 1899.
(2) Voir Bouchard, les chapitres : *Pathogénie de la gravelle* et *Étiologie de la gravelle* in *Maladies par ralentissement de la nutrition*, p. 247 et suiv.

par la présence de phosphates acides en excès, conditions qui traduisent l'insuffisance des mutations nutritives (Bouchard).

Parmi les *végétaux* capables de provoquer la *gravelle oxalique* on a particulièrement incriminé les tomates, l'oseille, la rhubarbe comestible dont on use beaucoup en Angleterre, le cresson, les haricots verts, les groseilles rouges, les oranges, la pulpe de pomme, les raisins, le chocolat et le cacao (A. Gautier), le gingembre, l'écorce de cannelle et bien d'autres d'un usage moins fréquent (Le Dentu); ce qui a permis de dire que la gravelle oxalique dépendait d'un régime végétal.

Bouchardat croyait que l'abus du bicarbonate de soude et de potasse et plus généralement des sels de soude et de potasse dont l'acide est organique, favorise la production des calculs phosphatiques. Citons à l'appui de cette opinion l'observation d'Arnozan concernant un enfant qui, après avoir pris pendant six mois consécutifs deux grammes de chlorhydrophosphate de chaux par jour, eut trois accès de colique néphrétique et rendit une concrétion de phosphate de chaux. Le Dentu en rapporte deux autres où des coliques néphrétiques parurent se développer à la suite d'un traitement phosphaté. Peut-être ne faut-il voir dans ces faits curieux qu'une simple coïncidence, l'apparition de la gravelle s'expliquerait mieux dans les cas présents par le *repos prolongé*, la *stase de l'urine* dans les voies d'excrétion et par le début d'une pyélite tuberculeuse (Le Dentu). Et d'ailleurs Tuffier n'a pas réussi expérimentalement à produire la lithiase phosphatique en faisant ingérer à des chiens des quantités énormes de phosphates.

Le *traumatisme* dont l'influence était acceptée par Rayer peut agir, soit en déterminant une hémorragie avec précipitation de concrétion fibrineuse devenant le centre d'un calcul, soit en provoquant une pyélo-néphrite. L'effet du traumatisme sera d'autant plus rapide qu'il portera sur un sujet prédisposé à la gravelle.

Les sels de l'urine peuvent se déposer autour de *corps étrangers* : fait de Cullingworth (fragment de vertèbre). Faut-il interpréter de la même manière les productions calculeuses observées fréquemment en Égypte et dont le centre contient des œufs de Bilharzia (Zancarol) ?

A n'en pas douter, les corps étrangers et les gros parasites déterminent le plus souvent une irritation locale de la vessie ou du bassinet avec suffusions hémorragiques et précipitation de la fibrine. Autour du noyau composite résultant de l'agglutination de ces divers éléments et formant centre d'appel, viennent se déposer des concrétions salines, des phosphates surtout. Le calcul qui en résulte est peu consistant, granuleux, friable, et ne présente pas les couches concentriques et les irradiations si frappantes des concrétions uriques habituelles. Néanmoins, autour de corps étrangers ou de parasites plus anciens, la stratification saline est plus régulière et on peut y trouver des couches alternantes de phosphates et d'urates.

Raisonnant par analogie on pourrait être amené à penser que *toute formation calculeuse* reconnaît à son origine une *irritation traumatique ou parasitaire*.

La plupart des auteurs qui acceptent aujourd'hui le rôle si prépondérant des diathèses dans la genèse des diverses lithiases n'ont pas échappé à cette tendance. Ils font remarquer que dans toute concrétion il existe un *noyau central* contenant des substances inorganiques indéterminées, des microbes, des para-

sites plus élevés en organisation, ou seulement du mucus intimement lié à des matières albuminoïdes ou à des détritus cellulaires. On retrouverait pareillement dans l'épaisseur du calcul une sorte de *trame* mucineuse ou albuminoïde (Ebstein, Ord).

Ces matériaux divers représentant le substratum organique des calculs sont-ils indispensables à leur formation ou ne doivent-ils pas être considérés comme des éléments surajoutés se mélangeant à la partie saline et inorganique des calculs à mesure qu'ils s'édifient?

Si l'on attribue, au contraire, à cette substance organique une action directrice dans la formation des calculs, on peut supposer qu'à la suite d'une irritation préalable des muqueuses, la mucine unie aux matières albuminoïdes et aux cellules désintégrées constitue une concrétion initiale autour de laquelle viendront se grouper les éléments salins du calcul proprement dit.

Une pareille théorie ne serait, en résumé, sous une forme différente, qu'un retour au *catarrhe lithogène* de Meckel et à la *fermentation* de Scherer devenus aujourd'hui la *théorie parasitaire*, les parasites animaux ou bactériens provoquant tout d'abord une inflammation des muqueuses.

Nous acceptons la *théorie diathésique* parce que, ainsi que nous l'avons dit, on ne trouve pas dans la plupart des circonstances la moindre trace d'irritation des réservoirs où sont contenus les calculs, et que les inflammations constatées sur le bassinet et la vessie sont bien postérieures à leur apparition. Enfin, la quantité de substance organique contenue dans les calculs est relativement si faible qu'elle peut résulter d'une incorporation lente d'une minime quantité de mucus et de cellules épithéliales exfoliées.

Rappelons aussi que dans certaines conditions physiologiques les sels se précipitent avec une grande facilité (infarctus uriques et uratiques des nouveau-nés) pour être d'ailleurs bientôt repris par les urines.

Donc la trame organique des calculs n'indique pas l'intervention d'un processus infectieux ou parasitaire.

Certes, il serait facile de retrouver dans les antécédents des calculeux des maladies infectieuses ayant entraîné à leur suite des pyélites catarrhales passagères ou ces pyélonéphrites de décharge décrites par A. Robin à la suite des évacuations salines massives au début de la convalescence d'un grand nombre d'infections.

Mais, répétons-le, les sels se précipitent à l'état physiologique dans certaines conditions et les troubles qui préparent la formation des calculs paraissent d'ordre chimique et humoral. La lithiase expérimentale obtenue chez le chien par l'ingestion d'*oxamide* montre que l'irritation ou le trouble primitif n'est pas nécessairement d'origine infectieuse (Nicolaier, Ebstein et Tuffier).

Que certaines infections viennent en aide aux modifications chimiques favorables à la précipitation des sels, cela est possible, mais il semble aujourd'hui qu'il y ait plus d'intérêt à rechercher si, comme l'ont avancé Pfeiffer [1] et Lépine [2], l'acide urique ne serait pas beaucoup moins stable chez les goutteux, les diathésiques, ou même dans certaines conditions, mal déterminées encore.

Symptômes. — Que les sables, les graviers et les calculs du rein reconnaissent la même origine et les mêmes influences étiologiques, ce que l'on ne

(1) Pfeiffer. *Berl. Klin. Woch.*, 1892.
(2) Lépine. Sur le traitement des concrétions uriques. *Sem. méd.*, 1894.

saurait affirmer, nous venons de le voir, ils se comportent bien différemment suivant leur volume et la susceptibilité individuelle.

Par exemple, chez un goutteux, ou chez tout autre malade sujet à la gravelle, des *sables* pourront être rejetés sans secousses et pour ainsi dire inconsciemment, les malaises qu'ils provoquent n'étant pas toujours rapportés à leur véritable cause.

Les *graviers* d'une certaine dimension seront au contraire retenus en partie au niveau de l'orifice supérieur de l'uretère, plus souvent dans le bassinet et deviendront le point de départ de concrétions plus volumineuses.

Enfin les *calculs* une fois formés ne pourront être éliminés qu'à la suite d'un effort de l'organisme presque toujours douloureux (*colique néphrétique*).

Lorsque les graviers et les calculs trouvent la voie libre, ils sont expulsés en totalité, à moins que la vessie ne les retienne au passage, ainsi que Civiale l'a nettement établi. Bien que la migration des calculs soit fréquemment, d'après cet auteur, l'origine des pierres vésicales, ce point de leur histoire ne nous retiendra pas.

Quand, au lieu d'être éliminés, les graviers et les calculs sont retenus en un point quelconque des uretères, il en peut résulter une oblitération brusque du conduit avec *atrophie rénale* consécutive, ou une *obstruction lente* avec *hydronéphrose* secondaire. Dans les bassinets les calculs sont beaucoup plus longtemps tolérés.

Mais, quel que soit le volume des concrétions urinaires, elles déterminent quelquefois par un contact prolongé ou un froissement trop énergique certains accidents dont les uns sont traumatiques et d'ordre congestif (*hématuries*), les autres de nature inflammatoire. Parmi ces derniers il faut distinguer surtout l'*urétérite* et la *pyélite* chronique avec ou sans oblitération des uretères, avec ou sans hydronéphrose; la *pyélonéphrite chronique* avec résorption partielle du rein; la *pyélonéphrite et l'urétérite suppurées* avec phénomènes pyoseptiques secondaires ou ulcérations et fistules persistantes. Tous ces accidents nous occuperont successivement.

L'énumération qui précède donne une idée de l'allure générale des principales formes de la lithiase urinaire; elle montre qu'il y a une corrélation évidente entre les accidents graves liés à la présence des calculs, l'aspect et le volume de ces calculs.

Cependant, *toute gravelle ne reste pas latente*, et inversement de gros calculs peuvent être méconnus. Baglivi, Bonet, Heurnius, et depuis nombre d'observateurs cités dans tous les ouvrages classiques, ont rapporté des faits concernant de volumineuses concrétions ou des calculs multiples, sans que le moindre trouble ait été constaté pendant la vie. L'absence de symptômes, communément relevée au cours de la lithiase biliaire, est néanmoins bien plus rarement signalée dans l'histoire des calculs du rein.

On comprend à la rigueur que des calculs retenus dans le bassinet ne provoquent ni douleur ni sympathie morbide. On s'explique plus difficilement que des concrétions puissent être expulsées à l'*insu des malades* ou n'être reconnues que par le bruit qu'elles produisent en tombant dans le vase destiné à recevoir l'urine (Civiale). Un malade que nous avons pu suivre rendait de temps à autre des calculs dont les plus volumineux atteignaient la dimension d'un gros pois.

Ces petites pierres franchissaient l'urètre sans difficulté et n'avaient jamais éveillé de douleurs. Il est possible que la forme régulièrement arrondie de ces corps étrangers, le poli de leur surface, puissent expliquer l'absence de toute sensation pénible. Dieulafoy en cite une observation semblable, les faits antérieurs de G. Bird et Durand-Fardel sont du même ordre.

La lithiase passe surtout inaperçue quand elle se traduit par l'émission de *sables* ou de *fins graviers*. Mais un examen attentif met en évidence certains caractères de l'urine qui lui sont propres. De temps à autre elle laisse déposer des cristaux fins d'acide urique formant au fond d'un verre à expérience une couche jaunâtre ou franchement rouge comme de la *brique pilée*. L'examen microscopique montre que ce dépôt est entièrement composé d'acide urique, mélangé quelquefois à des calculs d'oxalate de chaux.

A défaut de ces symptômes, l'analyse des urines fait voir qu'elles sont *franchement acides*, que leur densité s'élève et qu'elles contiennent une proportion notable d'acide urique. Lorsque des examens réitérés confirment l'augmentation permanente de l'acide urique en même temps que la présence d'autres sels comme l'oxalate de chaux et l'urate d'ammoniaque, les conditions de l'*uricémie* sont constituées, et si les malades échappent à la gravelle et aux calculs ils sont presque fatalement condamnés, dans un avenir prochain, aux divers accidents de la goutte.

Telle est l'indication des formes rares, exceptionnelles, de la lithiase urinaire où l'on rencontre, à côté des *gros calculs méconnus* et des *pierres éliminées sans douleurs*, les observations de *gravelle latente*.

Habituellement la lithiase urinaire s'accompagne de troubles assez significatifs.

Les malades sont les premiers à remarquer des changements notables dans l'aspect de leurs urines; il n'est pas nécessaire, comme dans les faits précédents, d'appeler leur attention sur les accidents qui peuvent survenir, et la découverte d'un calcul n'est pas la conséquence d'un hasard. Au moment où les urines charrient des sables et des graviers, surviennent des *troubles de la miction* et des *douleurs* dont on ne peut méconnaître l'importance.

Le dépôt formé par les urines contient non seulement des sables jaunes formés par les urates ou des sables rouges d'acide urique, mais aussi, par périodes, des graviers de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un grain de chènevis. Toutes ces formes de la lithiase peuvent s'accompagner de poussées congestives du côté des reins ou du bassinet; les concrétions sont alors mélangées à des grumeaux sanguinolents ou même à du sang pur s'il se produit une véritable *hématurie*.

Le *nombre* des calculs éliminés en une seule fois est extrêmement variable. Le Dentu rapporte l'observation d'un homme de 58 ans qui venait d'expulser 7 calculs de la dimension d'une petite noisette. Un calcul du même genre obstruait le méat qui fut débridé. Après l'extraction de ce calcul, six autres furent expulsés successivement. Le malade avait eu à différentes reprises de la gravelle fine et des hématuries brunes après une marche prolongée. Malgré la certitude d'une lithiase rénale antérieure, il était impossible de dire depuis combien de temps ces pierres se trouvaient dans la vessie.

Christine parle de 18 calculs gros comme des noisettes expulsés en vingt-

quatre heures; Beverowick, de 25 calculs à peu près de mêmes dimensions. Golding Bird et Durand-Fardel ont observé des malades qui éliminaient tous les jours de petites billes d'acide urique, d'une régularité remarquable, lisses comme des dragées, d'un jaune pâle ou légèrement rosé, de dimensions égales à celles d'une graine d'anis ou d'un noyau de cerise. Cette élimination se faisait sans *aucune difficulté*, et ne s'accompagnait pas de gravelle. Ces faits sont, on le voit, analogues à l'observation que nous avons rapportée plus haut.

Les chiffres de 80 graviers (Zugenhorn), de 300, 400, 600, rendus en quelques jours (Chopart), constituent des faits absolument exceptionnels. Les observations de Fourcroy, de Fabrice de Hilden portant sur des calculs d'un volume insolite, concernent soit des observations douteuses, soit des faits de dilatation excessive de l'urètre (Le Dentu).

Des graviers *irréguliers*, *blanc grisâtre*, abondants, caractérisent la gravelle phosphatique. Tributaire en général des affections de vessie, on la rencontre aussi dans les inflammations des bassinets. En tout cas, l'urine est rarement limpide comme dans les autres lithiases, elle est presque toujours trouble, de réaction neutre ou alcaline.

Toutes les formes de la lithiase s'accompagnent de modifications dans l'émission des urines; il n'est pas ici question des accidents d'ordre mécanique allant de la dysurie à l'anurie absolue, mais de phénomènes réflexes dus à une irritation, quelquefois à une inflammation produite par les sables ou les graviers sur les tubes du rein et les bassinets avec retentissement vésical.

Il en résulte des crises de *polyurie limpide ou trouble* terminées quelquefois par l'expulsion de corps étrangers sous forme de véritable débâcle. Les mictions peuvent être répétées sans être abondantes, elles indiquent un état d'irritation permanent produit par la présence de calculs dont l'élimination est difficile, avec excitabilité et contractions douloureuses de la vessie, alors même qu'elle ne contient elle-même aucun gravier. Ces paroxysmes de pollakiurie et de cystalgie peuvent être le prélude d'une attaque de colique néphrétique ou d'une poussée inflammatoire le long des canaux excréteurs.

Les variations de la *douleur* dans la lithiase rénale dépendent de la forme des graviers et du tempérament particulier aux malades. La gravelle donne habituellement lieu à une *sensation pénible* dans les *deux régions lombaires* avec prédominance d'un côté; il est difficile de dire parfois si la douleur est simplement musculaire ou plus profonde : l'examen des urines peut être indispensable pour fixer le diagnostic. L'endolorissement qui accompagne la gravelle se dissipe à l'occasion des débâcles, augmente si le bassinet vient à s'enflammer, persiste quand l'élimination a été incomplète, s'irradie quelquefois dans les régions fessières, le long des nerfs sciatiques (Le Dentu).

Bien que les douleurs soient rarement très aiguës, la persistance ou la répétition de ces sensations pénibles devient un sujet d'obsession pour les malades dont le caractère s'assombrit et chez lesquels tout ébranlement physique ou moral est l'occasion d'une exacerbation douloureuse.

Dans la *lithiase constituée*, le caractère des douleurs est beaucoup plus franc. Rarement en effet les graviers et les calculs sont développés au même degré dans les deux reins, tandis que la gravelle est souvent symétrique. En conséquence, dans le premier cas, la douleur se fixe dans un des côtés du corps et se montre rarement bilatérale. Il est assez difficile de la localiser exactement, elle

occupe non un point ou une ligne, mais toute la région rénale en arrière, sur le côté et en avant. Comme le fait remarquer Le Dentu, elle est donc *plus étendue que le rein lui-même*, et les malades ne peuvent en fixer les limites avec précision.

La douleur est sourde, assez profonde, gravative et ne devient lancinante qu'au moment des paroxysmes, elle est facilement réveillée et augmentée par une pression forte, le palper bimanuel, la palpation produite avec les deux mains le long de l'uretère et le palper dans le décubitus latéro-abdominal sur le côté sain (Le Dentu). Tous ces procédés d'investigation, en permettant d'aborder le rein, les bassinets et l'origine des uretères à leur partie supérieure, sont excellents pour compléter le diagnostic.

Les accidents que nous avons vus poindre dans la gravelle prennent ici plus d'importance, les bassinets peuvent s'encombrer, des élancements beaucoup plus vifs apparaître, et, si une crise suivie d'évacuation n'intervient pas, on assiste à une sorte d'*état de mal néphrétique* absolument intolérable, plus pénible que la crise isolée de colique néphrétique, pendant l'évolution duquel les malades s'épuisent, et qui réclame impérieusement une intervention.

La *palpation* et la *percussion* provoquent rarement ce degré extrême de sensibilité. L'hyperesthésie s'observe au contraire au cours des poussées de pyélites simples et suppurées, elle est réveillée par les traumatismes, les chutes, les exercices violents, les cahots de voiture, et toutes les causes capables de produire un ébranlement dans la région rénale. Même en dehors des crises de coliques néphrétiques, on voit des malades graveleux ou lithiasiques obligés de marcher courbés en avant pour atténuer la gêne qu'ils ressentent dans la station debout.

Les *digestions* sont lentes, l'estomac et l'intestin paresseux, le cours normal des fonctions digestives ne se rétablit qu'après une débâcle, ou lorsque les phénomènes d'irritation se sont dissipés. Certains troubles comme les *nausées* (Durand-Fardel) et les *vomissements* (M. Torres) ne surviennent qu'accidentellement et sans doute à titre de phénomènes réflexes, comme pendant l'attaque de colique néphrétique. Ces accidents sont en effet du même ordre et reconnaissent un mécanisme identique ; la colique néphrétique ne diffère de ces incidents au cours de la gravelle que parce qu'elle éclate généralement sans prodromes.

La douleur rénale due à la présence de *sables*, de *graviers* ou de *calculs* dans le bassinet, n'a pas toujours comme étendue la région rénale seule, elle n'affecte pas non plus constamment les caractères de douleur profonde, sourde et gravative. Elle peut être localisée en un point de la paroi abdominale et s'irradier dans plusieurs directions où elle prend domicile. Ainsi, il n'est pas exceptionnel de constater une névralgie lombo-abdominale qui doit être considérée comme une névralgie irradiée ou réflexe derrière laquelle la douleur rénale plus sourde se dissimule. Certaines névralgies à distance sont plus trompeuses encore, celles qui occupent la *région fessière*, la *partie postérieure de la cuisse* avec engourdissement des jambes et points douloureux le long des sciatiques.

Les *irradiations* les plus fréquentes se font dans le sens des uretères jusqu'aux testicules avec rétraction passagère, quelquefois tuméfaction (Durand-Fardel); les élancements sont aussi perçus du côté des grandes lèvres, de la vessie

(réflexe réno-vésical), de l'urètre et de l'extrémité de la verge. On les observe également dans le flanc, le pli de l'aine, la région hépatique, splénique, l'épigastre, la partie postérieure du tronc remontant vers les épaules.

Dans un grand nombre d'observations, les symptômes de la gravelle ou des calculs sont atténués au point de ne plus représenter qu'une simple gêne. Les patients supportent facilement cet état d'équilibre instable entre la santé et la maladie, à moins que de nouveaux épisodes ne surviennent. Le plus important de tous est la crise de *colique néphrétique* qui éclate souvent aussi en pleine santé, sans avoir été précédée ou annoncée par l'ensemble des phénomènes que nous venons de décrire.

Traitement de la lithiase rénale. — Lorsque des malades présentent des signes non douteux de lithiase urinaire, on doit s'efforcer par un traitement interne et une diététique appropriée : 1° d'empêcher l'accroissement ou la reproduction des calculs ; 2° de faciliter l'élimination de ceux qui occupent les calices ou le bassinet ; 3° de lutter contre les accidents que la rétention des graviers fait surgir.

Pour répondre à la première indication, il faut engager les malades à s'abstenir le plus possible des aliments trop riches en azote, tels que les viandes noires et fumées, le gibier, les condiments, les légumes contenant une grande quantité d'acide oxalique (oseille, rhubarbe comestible, asperges, haricots verts, tomates, fruits non parvenus à maturité). On doit proscrire aussi les boissons alcooliques, gazeuses, sucrées, les bières, les vins riches en alcool, les aliments d'épargne comme le thé, le café.

L'alimentation se composera surtout de viandes blanches, d'œufs, de poissons légers, de légumes verts cuits, de fruits, sans omettre les farineux ou les mets sucrés pris avec mesure. Parmi les boissons, on conseillera les vins rouges ou blancs, pauvres en alcool ; les eaux de table non gazeuses et à faible minéralisation, soit les eaux de source, soit l'eau d'Évian en assez grande quantité. Il faut, en somme, combattre par le régime les conditions qui favorisent ou entretiennent l'uricémie, la diathèse arthritique ou les nutritions retardantes dans leurs multiples manifestations. Cette diététique s'applique aux gravelles acides (urique, oxalique) et à celles qui en dérivent comme la lithiase cystique ou la lithiase xantique. Les gravelles phosphatiques, presque toujours secondaires, réclament une autre médication.

A ces règles hygiéniques, on doit ajouter l'indication d'un exercice quotidien, de promenades de courte durée faites sans fatigue, au grand air. Les frictions sèches, le massage, seront d'utiles auxiliaires à ce traitement ; mais la gymnastique allant jusqu'à la fatigue doit être déconseillée.

Les bains simples, alcalins, salés, pris à une température assez élevée, stimulent les fonctions de la peau. Les bains de vapeur ont moins d'utilité ; quant aux bains sulfureux, qui semblent activer la production de l'acide urique, ils ne trouvent pas ici leur emploi (Bouchard).

L'usage des eaux alcalines (Vichy, Carlsbad, Pougues, Vals, Saint-Alban, Condillac), prises peu de temps avant les repas, permet de lutter contre la tendance aux gravelles acides ; lorsque les malades élimineront des calculs en trop grande quantité, les eaux de Contrexéville, de Vittel, de Royat, de Capvern, de Baden-Baden, seront indiquées. Les eaux de Contrexéville, stimulantes, parfai-

tement tolérées par l'estomac, peuvent être ingérées à la dose de 2 à 3 litres par jour.

L'action des eaux chlorurées de Wiesbaden et sulfatées sodiques (Carlsbad) semble agir en modifiant la nutrition d'une façon indirecte, en particulier chez les arthritiques gras souvent débilités en même temps.

Le traitement hydriatique, en apparence simple, n'est nullement inoffensif. Il convient sans réserve aux graveleux proprement dits dont les fonctions digestives sont bonnes; il est contraire à ceux qui ont des calculs de la vessie, dont il faut éviter les contractions trop fréquentes ou trop énergiques.

Les boissons abondantes seront également nuisibles *aux prostatiques*, car il pourrait en résulter une rétention d'urine suivie de cystite grave. Ces accidents s'observent assez fréquemment chez des malades considérés comme graveleux, et qui d'eux-mêmes, ou sur avis, sont dirigés sur les stations où l'absorption d'une grande masse d'eau est considérée comme indispensable (Évian, Contrexéville).

En cas de gravelle dûment constatée, les eaux minérales doivent être, autant que possible, prises à la source. Dans les périodes intercalaires, on peut faire usage d'eaux transportées ou de médicaments capables de fragmenter les calculs, comme les sels de lithine et de soude : le carbonate de lithine sera pris de 50 à 60 centigrammes par jour, le benzoate de soude de 2 à 4 grammes; le bicarbonate de soude de 2 à 4 grammes et même davantage. On ne doit cependant jamais pousser l'administration du bicarbonate de soude jusqu'à produire l'alcalinité des urines, qui persiste, ainsi qu'on le sait, pendant quelque temps, après cessation du traitement. Il faut demander au bicarbonate de soude d'empêcher les dépôts de se produire ou d'augmenter; on ne doit pas chercher à les redissoudre (Bouchard). Si la limite où le bicarbonate de soude est toléré venait à être dépassée, les phosphates terreux se déposeraient : on irait ainsi à l'encontre du but poursuivi. On se trouve souvent bien d'employer, avec le bicarbonate de soude, les sels de Carlsbad.

On a conseillé encore l'usage de la *pipérazine*, médicament très infidèle et donnant les résultats les plus opposés; de l'huile de *Haarlem*, surtout utile lorsqu'il existe un certain degré d'irritation des voies urinaires.

L'oxalurie est quelquefois d'origine digestive et nerveuse réclamant une médication appropriée ainsi que la lithiase phosphatique lorsque, au lieu de dépendre d'un état d'irritation du système urinaire, elle indique une déphosphatisation en rapport avec le surmenage cérébral et la neurasthénie.

ACCIDENTS DUS A LA MIGRATION DES CALCULS

COLIQUE NÉPHRÉTIQUE

Quelquefois d'une façon progressive, mais *presque toujours subite*, les malades éprouvent dans l'abdomen une douleur lancinante, d'une acuité excessive; cette douleur continue s'exaspère par moments et devient bientôt intolérable. Partie du flanc ou de la région lombaire et presque toujours d'un seul côté, elle s'irradie par le trajet le plus direct en suivant la voie de l'uretère jusqu'à la vessie en même temps qu'elle est ressentie dans l'aine et dans la cuisse

correspondante. Le membre inférieur du côté douloureux est engourdi, à demi-contracturé, agité par instants de tremblements convulsifs.

Chez l'homme, la douleur s'étend au *testicule* qui est rétracté vers l'anneau, chez la femme vers les grandes lèvres; ce phénomène devient plus apparent à chaque paroxysme. Le visage est pâle, exprime une angoisse indescriptible, le corps est secoué par de violentes contractions qui s'accompagnent de nausées et de vomissements bilieux. Au plus fort de la crise, les malades ne peuvent rester en place, s'agitent sans cesse, quelques-uns se roulent par terre (Grisolle). Pendant les périodes d'accalmie, ils redoutent par contre le moindre mouvement.

Dans les attaques de moyenne intensité, les patients indiquent comme siège initial de la douleur un *point assez précis* sur le trajet de l'uretère. Si la partie supérieure du conduit a été franchie par le calcul sans que le contact éveillât de souffrance, le point se trouve assez rapproché de la vessie.

A mesure que la crise se prolonge, ainsi que dans les grandes attaques, les malades sont incapables de répondre aux questions qui leur sont faites; tout l'abdomen est endolori et d'une sensibilité extrême; la région hypogastrique, le périnée, le rectum, sont également atteints par les irradiations douloureuses.

De pareilles secousses retentissent sur le système nerveux, quand elles se répètent, en produisant du *délire* chez les adultes et des *convulsions* chez les enfants, le pouls s'accélère et devient imperceptible, le corps est inondé de sueurs, les extrémités se refroidissent.

La cyanose peut apparaître et la mort survenir par suite de la prolongation de la crise, terminaison très exceptionnelle, d'ailleurs, et qui ne pourrait guère s'observer que dans le cas où tout secours viendrait à manquer au malade (Le Dentu). Une pareille issue n'est à redouter que dans les formes exceptionnelles de la lithiase; mais ici, comme dans la colique hépatique, le danger vient non de la crise elle-même, mais de l'état antérieur du sujet. Chez les *goutteux*, les *diabétiques* et tous les malades atteints de *cardiopathie* ou d'*affections rénales* anciennes, une syncope ou une attaque d'urémie peuvent terminer l'attaque.

Le plus souvent, les accidents offrent une marche continue, persistent pendant plusieurs heures, se prolongent fréquemment pendant vingt-quatre, trente-six ou quarante-huit heures. Les symptômes graves diminuent peu à peu, cessent quelquefois tout à coup : les malades passent alors sans transition des souffrances les plus vives à un état de santé presque parfaite (Grisolle). Les attaques prolongées laissent à leur suite un anéantissement profond, l'abdomen reste comme meurtri, et le retour à la santé ne se fait qu'après plusieurs jours.

Pendant que se déroulent ces phénomènes, les urines sont ou *totalement suspendues* ou *notablement diminuées*. On sait aujourd'hui que, dans la plupart des cas, la suspension totale des urines doit être attribuée à une influence réflexe sur le rein du côté sain, dont l'uretère est le siège de contractions spasmodiques. Aussi s'explique-t-on que l'urine ne coule que goutte à goutte ou par petites quantités, chaque miction s'accompagnant d'épreintes et de ténesme vésical.

Les urines sont parfois troubles, sanguinolentes : elles indiquent que l'obstruction urétérale a été momentanément levée, ou que le rein du côté opposé est atteint lui-même de pyélite ou d'urétérite.

Lorsque l'*anurie* succède à la dysurie, cela dépend presque toujours de l'arrêt

du calcul et de l'obstruction complète de l'uretère, l'autre rein étant détruit. On comprend que pareil résultat puisse être la conséquence, soit d'une obstruction double des uretères, soit de l'oblitération du conduit à sa partie inférieure dans le cas de rein unique. Mais on sait aujourd'hui que l'anurie calculeuse peut être la conséquence d'une inhibition sécrétoire portant sur les deux reins et dont la durée pourrait être fort longue. De simples cautérisations sur la muqueuse urétrale ont parfois amené une anurie de plusieurs jours (Legueu).

Aussitôt la crise passée, le cours des urines se rétablit; elles sont parfois très abondantes, entraînant sur leur passage le calcul ainsi que les graviers accumulés dans le bassinet.

Toutefois, il est rare de retrouver le calcul au moment même où la colique néphrétique vient de se terminer. Il peut séjourner, en effet, dans la vessie plus ou moins longtemps et n'être éliminé qu'à une époque où déjà le malade a perdu le souvenir de son attaque passée.

Une exploration vésicale faite avec une sonde métallique peut, à certaine distance d'une colique néphrétique, provoquer l'issue d'un calcul qui était resté adhérent. Nous avons observé un fait de ce genre à propos d'un calcul d'oxalate de chaux.

D'autre part, l'exploration bimanuelle pratiquée au niveau du rein permettra quelquefois de réveiller une sensibilité ou une douleur indiquant que le calcul n'a pas franchi l'uretère et qu'il est retenu dans le bassinet; diagnostic confirmé par la production du réflexe pyélo-vésical déterminant une douleur au niveau du bassinet avec besoin pressant d'uriner (P. Bazy) [1].

C'est là un côté intéressant de la lithiase rénale que des observations assez nombreuses ont permis d'établir. Un calcul du bassinet dont une des extrémités s'engage dans la partie supérieure de l'infundibulum peut déterminer de violentes *contractions* urétérales, avec propagation de l'onde spasmodique jusqu'à l'extrémité du conduit; mais ces efforts n'aboutissent pas.

Les contractions de la couche musculaire se font au niveau de l'uretère comme le long du canal cholédoque, de l'origine vers la terminaison par un véritable péristaltisme. L'expérimentation physiologique a confirmé ces faits; l'irritation produite par les corps étrangers sur les deux couches de muscles peut occasionner des spasmes d'une violence inouïe, et même la *rupture des parois*, lorsqu'elles sont amincies par une inflammation ou une distension anciennes.

La colique néphrétique étant l'expression d'un spasme d'origine réflexe peut, suivant la forme du calcul et la susceptibilité du malade, présenter une diversité très grande dans son expression clinique. Déjà, plus haut, à propos de la gravelle, nous avons rappelé l'existence d'attaques frustes ou ébauchées; la description présente s'applique aux formes les plus communes.

La *situation* et la *configuration* du calcul ont, on le conçoit, une influence manifeste dans la reproduction des crises. Si une pierre oblongue s'engage dans l'uretère par son grand axe et détermine une violente contraction, elle peut, ainsi que le remarque Le Dentu, en se redressant, être expulsée presque sans obstacle et avec peu de douleurs. Une concrétion irrégulière dans une certaine étendue, lisse dans d'autres points, provoquera des variations dans la violence

[1] P. Bazy, *Presse méd.*, avril 1901.

de la réaction douloureuse, suivant qu'elle se mettra en contact avec la paroi par l'une ou l'autre de ces parties. Enfin, un calcul profondément engagé dans l'infundibulum peut créer une situation assez critique pour nécessiter une opération.

Souvent les crises douloureuses se répètent, deviennent subintrantes; elles finissent cependant par s'atténuer et même disparaître, bien que le calcul soit toujours enclavé. Le Dentu suppose que la contractilité des uretères s'épuise et que c'est dans ce cas particulier la seule explication plausible à la cessation des douleurs.

Les coliques néphrétiques sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme; elles siègent un peu plus souvent à gauche qu'à droite et plus rarement des deux côtés à la fois (Durand-Fardel). Elles sont presque toujours provoquées, comme les douleurs vésicales dues à la présence d'une pierre, par les marches prolongées, les promenades à cheval, les trépidations de voitures, les traumatismes de la région lombaire et même les explorations du médecin faites en vue d'établir un diagnostic.

« Il est très rare qu'un individu qui a éprouvé un accès de colique néphrétique n'en ressente pas quelque nouvelle atteinte au bout d'un temps plus ou moins long. Souvent il s'écoule un grand nombre d'années, comme dix, douze ou quinze ans, avant qu'un nouvel accès se reproduise. Cependant, en général, on n'observe d'aussi longs intervalles que lorsque les concrétions sont expulsées après chacun des accès, et lorsqu'il n'existe pas dans l'économie une trop grande tendance à les reproduire. » (Grisolle.)

A moins d'un changement radical dans les habitudes, les rechutes sont fréquentes (Le Dentu) et surviennent à des intervalles parfois très rapprochés.

Quand le corps étranger ne fait que se déplacer et continue à séjourner dans le bassinet, il peut par l'addition de nouvelles couches prendre des dimensions considérables. Les conséquences éloignées de cette rétention sont l'hydronéphrose, et parfois l'anurie calculeuse, dans une autre série de faits, la néphrite calculeuse avec atrophie du rein, enfin la pyélite et la pyélonéphrite suppurée (pyonéphrose). Comme accident immédiat, en dehors des hématuries, de la syncope ou de la sidération nerveuse associée aux convulsions, il faut signaler, à titre exceptionnel, l'*avortement* observé deux fois chez la même femme au cours d'une attaque de colique néphrétique (G. Simon).

Le *diagnostic de la colique néphrétique* n'offre pas de sérieuses difficultés quand cette névralgie se présente sous sa forme la plus habituelle. Mais, si les douleurs ne sont qu'ébauchées, ou bien n'occupent qu'une région restreinte, une exploration attentive permettra seule d'éviter l'erreur. On devra donc explorer l'uretère le long de son parcours et s'assurer qu'en procédant ainsi on ne réveille pas de sensation pénible.

Un ou plusieurs calculs retenus dans le bassinet, ne pénétrant pas dans l'infundibulum, ou s'y engageant à peine pour revenir à leur position première, peuvent n'occasionner que des douleurs vagues de lumbago ou des irradiations rappelant les névralgies iléo-lombaires ou lombo-abdominales. Une fois l'attention attirée sur cette possibilité, l'examen des urines, la détermination précise de la douleur dans les muscles ou sur certains trajets nerveux, quelquefois la perception d'une *collision crépitante* provoquée par la palpation bimanuelle

(Tuffier) conduira au diagnostic en permettant d'éliminer une affection des voies urinaires.

Dans la *névralgie lombo-abdominale* on retrouve habituellement les points lombaire, iliaque, hypogastrique, inguinal; le point postérieur occupe l'interstice du muscle long dorsal et du sacro-lombaire; il est plus interne et en même temps plus nettement limité que celui de la lithiase situé en dehors de la masse sacro-lombaire ou sous la douzième côte (Le Dentu).

La colique néphrétique peut aussi s'accompagner de douleurs violentes du côté du foie et simuler la *colique hépatique*. Si le diagnostic n'est pas immédiatement posé, l'issue d'un calcul dans les jours qui suivront l'attaque suffira pour rapporter la douleur à sa cause véritable. L'expulsion d'un gravier faisant parfois défaut, on ne doit pas trop compter sur ce signe révélateur, d'autant que la colique hépatique et la colique néphrétique peuvent coïncider.

L'arrêt momentané d'un calcul dans le trajet inférieur de l'uretère suscite parfois des douleurs limitées au petit bassin avec quelques élancements du côté de la vessie ou de l'anus pouvant simuler certaines *douleurs utérines et ovariennes*. Les coliques utérines sont, d'après Le Dentu, les plus propres à donner le change, par suite de la propagation de la douleur le long du plexus utéro-ovarien jusqu'aux lombes, mais ordinairement la sensation douloureuse occupe les deux côtés de l'abdomen et le maximum est derrière le pubis. La difficulté serait plus grande pour certaines névralgies ovariennes, pour les crises de colique appendiculaire et les accès douloureux de salpingite chronique, n'étaient les renseignements recueillis sur l'état de santé antérieure.

Lorsque les douleurs de la colique néphrétique simulent des crises vésicales, Guyon conseille de faire coucher les malades et de les faire uriner. Si la douleur disparaît dans ces conditions, elle est d'origine vésicale.

A l'occasion d'une première et violente attaque de colique néphrétique, le médecin peut se trouver dans l'impossibilité d'arrêter son jugement, et dans l'obligation d'attendre une atténuation notable des symptômes pour affirmer son diagnostic. La confusion peut être faite alors avec les affections intestinales les plus graves, l'*étranglement interne*, la *hernie étranglée*, la *péritonite par perforation*. Il est important dès le début de différencier toutes ces maladies, puisque plusieurs d'entre elles réclament une intervention chirurgicale et peuvent en bénéficier, tandis que la colique néphrétique, malgré ses manifestations les plus bruyantes, et sauf exception, guérit.

A côté des altérations de l'intestin, il convient de signaler les fausses coliques néphrétiques, c'est-à-dire toutes les névralgies développées dans la même région, mais dues à un simple trouble nerveux (Rayer, Legueu, Tuffier) (1).

Les hystériques présentent parfois des attaques de ce genre, mais en général elles ne sont pas limitées exactement au trajet de l'uretère et s'associent à des crises hépatiques ou à d'autres crises douloureuses (Sydenham, Chopart, Boyer, Laboulbène, Le Dentu, Brault). C'est surtout dans l'ataxie locomotrice que des crises d'une violence extrême ont été signalées (M. Raynaud) (2) avec émission possible d'urines teintées de sang. Le diagnostic de ces faits complexes reposera sur la connaissance des antécédents.

La *néphralgie* due aux calculs retenus est constante, toujours prête à s'exa-

(1) TUFFIER. Des pseudo-coliques néphrétiques. *Sem. méd.* 1893, et CAILLAUD. Th. Paris. 1895.
(2) M. RAYNAUD. *Des crises néphrétiques dans l'ataxie locomotrice progressive,* 1876.

gérer sous l'influence d'une fatigue et souvent en disproportion avec la cause qui la produit.

Enfin, il faut penser que la colique néphrétique n'est pas uniquement la conséquence de l'irritation produite par un calcul ou de la migration de ce calcul du rein dans la vessie. Tous les corps étrangers en contact avec la muqueuse uretérale peuvent réaliser le même complexus symptomatique. C'est ainsi que l'élimination *des hydatides* et *autres parasites*, que le cheminement de *caillots sanguins*, de *fragments de tumeurs* ou de *produits tuberculeux* provoqueront des contractions douloureuses de l'uretère au même titre que les graviers ou les calculs. Les urines renferment toujours dans ces conditions les parasites ou les caillots migrateurs.

Civiale, Bartholin, Brongniart, citent quelques exemples de lithiase ou de gravelle simulée.

ACCIDENTS DUS A LA NON-ÉLIMINATION DES CALCULS

A. — *DOULEUR PERMANENTE — HÉMATURIE*

Nous venons de voir que, suivant la règle, les calculs de petite dimension s'engagent dans l'uretère et provoquent la crise de colique néphrétique, conséquence presque inévitable de l'effort nécessaire à leur évacuation.

Mais, de temps à autre, cet effort n'amène aucun résultat, le calcul revient occuper sa situation première pour un temps indéterminé. Une nouvelle crise peut survenir qui assurera ou non l'élimination. Il arrive, en effet, que malgré des crises réitérées, le calcul trop volumineux ne peut s'engager dans l'uretère et reste définitivement cantonné dans le bassinet.

Il se comporte alors comme les *grosses pierres* qui occupent le bassinet depuis de longues années sans provoquer la moindre réaction. On peut admettre alors que l'irritabilité de la muqueuse s'est épuisée.

Mais les calculs retenus ainsi que les grosses pierres ignorées des malades peuvent occasionner divers accidents que nous voyons à l'état d'ébauche dans la lithiase commune; ce sont les *douleurs permanentes* et les *hématuries*.

Les gros calculs, ainsi que le fait remarquer Dieulafoy [1], sont ceux de qui relèvent le plus habituellement ces troubles, mais il faut ajouter que des calculs de moyenne dimension ou même simplement des graviers accumulés dans le bassinet donnent parfois lieu aux mêmes désordres.

Quoi qu'il en soit, on rencontre des malades qui se plaignent de douleurs survenant par crises localisées à l'une des régions lombaires. Les douleurs sont profondes, gravatives, et particulièrement énervantes. La gêne éprouvée par les calculeux en dehors des crises est comparée par eux à celle d'un corps étranger pesant qui meurtrit.

Dans les intervalles de crise, pendant les premiers temps du moins, les patients n'éprouvent aucun malaise, mais peu à peu ils s'habituent à rester allongés observant que la douleur réapparaît à l'occasion des mouvements, de la marche et des secousses.

(1) Dieulafoy. *Path. int.*, t. III.

Il est donc vraisemblable que chez eux les calculs ne sont pas complètement *immobilisés*, qu'ils conservent au contraire une certaine facilité de déplacement ou de translation, par simple glissement peut-être. Les phénomènes douloureux sont probablement la conséquence de l'attrition de la muqueuse déjà congestionnée par les changements de situation des calculs.

Lorsqu'on explore la région rénale, il est rare de ne pas constater à son niveau un endolorissement qui rend l'investigation difficile. Lorsque la main postérieure soulève la paroi dans la recherche du palper bimanuel les malades éprouvent une sensation pénible qui peut devenir réellement douloureuse si l'on insiste et provoque de leur part un mouvement de défense étant déjà par lui-même une indication de la plus grande valeur pour le diagnostic.

Quand la douleur lombaire reste bien localisée, tout en étant perçue dans une étendue assez large, le doute n'est guère possible; mais, si elle vient à irradier dans plusieurs directions, il faudra procéder comme nous l'avons dit à propos du diagnostic différentiel de la colique néphrétique, car les névralgies réflexes sont perçues à toute distance.

Mais ordinairement les douleurs se fixent de plus en plus dans leur siège électif, les crises se rapprochent, deviennent aiguës et déchirantes de contusives qu'elles étaient, ou, sans être aussi violentes, s'installent en permanence. Dès lors, les malades demandent que l'on mette fin à une situation intolérable qui se juge aujourd'hui par une opération souvent efficace, la *néphrotomie* suivie de l'extraction du calcul.

L'ensemble symptomatique que nous venons d'indiquer suffit presque toujours pour arrêter le diagnostic. Mais eût-on la moindre hésitation que de nouveaux troubles viendront confirmer l'impression première, ce sont *les hématuries.*

Assez souvent observées à la fin des coliques néphrétiques, quelquefois même avant, à titre de symptôme prémonitoire, les hématuries appartiennent surtout à la symptomatologie des gros calculs ainsi que le font remarquer Legueu [1] et Dieulafoy.

A n'en pas douter, l'hématurie résulte du traumatisme porté par le calcul au moment de son chevauchement sur la muqueuse congestionnée. Il est exceptionnel, en effet, de voir le sang apparaître quand les malades sont au repos; mais la marche, le travail avec ou sans effort, la simple station debout provoquent immédiatement une hématurie, peu abondante il est vrai, mais tout à fait caractéristique. Que les malades se couchent à nouveau et ces troubles disparaissent avec une très grande rapidité.

L'hématurie calculeuse est bien dans ces conditions le type des hématuries provoquées, et, vu les circonstances dans lesquelles on la voit se produire, pourrait être appelée *hématurie orthostatique.*

Presque toutes les observations sont concordantes sur ce point, y compris les plus anciennement connues comme celle de Sydenham citée par Dieulafoy. C'est en effet six ans après avoir ressenti la première douleur lombaire que Sydenham vit apparaître le sang dans ses urines à l'occasion d'une marche un peu longue. L'hématurie se reproduisit constamment dans les mêmes circonstances ou à la suite d'un trajet en voiture sur une route pavée.

La sensibilité de certains malades est telle que même avec une douleur insigni-

(1) Legueu. *Calculs du rein et de l'uretère au point de vue chirurgical.* Thèse de Paris, 1891. — Pousson. *Le Mercredi médical*, 1895.

fiante l'hématurie se produit, comme chez les prostatiques, au moindre contact.

D'après l'observation de Sydenham on voit que, entre l'apparition de la première douleur et l'hématurie, il peut y avoir *plusieurs années d'intervalle*. Les faits recueillis dans ces derniers temps confirment entièrement cette particularité, les malades ayant accusé des douleurs lombaires dix ans et plus avant l'apparition des hémorragies [1].

L'explication de ces anomalies ne nous est pas encore donnée, nous savons simplement que de gros calculs peuvent séjourner indéfiniment dans le bassinet sans jamais donner lieu au moindre trouble.

Cette lithiase latente peut cependant amener l'usure progressive du rein et son atrophie.

Les conditions qui déterminent l'intolérance du bassinet ainsi que les douleurs ressenties, de même que la congestion de la muqueuse et l'hématurie, tiennent donc à la constitution des malades. Il est rare que les hématuries ne soient pas sujettes à retour.

Dieulafoy pense que les hématuries ne se manifestent jamais sans avoir été précédées ou accompagnées de douleurs, tandis que les douleurs ne sont pas nécessairement suivies d'émissions sanguines. Chauffard indique cependant la possibilité de l'hématurie sans colique néphrétique et la difficulté du diagnostic en particulier avec les hématuries dites essentielles de Klemperer, Leyden, Mendelsohn et Senator.

Mais l'hématurie d'origine calculeuse conserve toujours son caractère d'hématurie provoquée en rapport avec la marche, la fatigue, etc., tandis que les hémorragies rénales soit organiques (cancer, tubercule), soit essentielles (vaso-motrices), surviennent tout d'un coup, sans provocation apparente et avec la plus grande irrégularité (voir Hématurie, chap. VIII).

Pour compléter le diagnostic de calcul du bassinet, on peut, à l'exemple d'Albarran et Contremoulin, Ringel [2], Wagner [3], etc., pratiquer l'examen radioscopique souvent négatif d'ailleurs et n'ayant dans l'espèce qu'un intérêt de second ordre, puisque les calculs les plus faciles à mettre en évidence sont les calculs oxaliques presque toujours de très petit volume.

En tout cas, une fois posé le diagnostic de calculs du bassinet, avec douleurs permanentes et hématuries répétées, une seule indication thérapeutique s'impose : la néphrotomie.

B. — *PYÉLITE, PYÉLONÉPHRITE*

A la suite des attaques *prolongées* de colique néphrétique, lorsque l'expulsion des calculs s'est opérée difficilement, à plus forte raison lorsqu'elle ne s'est pas produite et qu'ils restent adhérents à la muqueuse, on voit apparaître des phénomènes de réaction inflammatoire du côté de l'uretère et du bassinet, plus rarement du côté du rein.

Anatomie pathologique. — La *pyélite* peut s'installer insidieusement. Si le malade vient à succomber des suites de cette affection, ou de toute autre

(1) Lentz. *Presse méd.*, 1895.
(2) Ringel. *Centralbl. f. chir.*, 1898.
(3) Wagner. *Centralbl. f. chir.*, 1899.

maladie accidentelle, on trouve, dit Rayer, dans les calices et le bassinet élargis, rouges et vascularisés, un sable fin, le plus souvent jaune rougeâtre. Il n'est pas rare de trouver aussi dans le bassinet et l'uretère de petits calculs qui en rétrécissent ou en oblitèrent la cavité.

Au lieu de sable urique, on rencontre quelquefois, à la surface des mêmes parties, un dépôt blanc, amorphe, semblable à de la craie délayée dans l'eau, le plus souvent formé de phosphate de chaux. Cette matière mélangée ou non au pus est en quantité assez considérable pour remplir le bassinet distendu (Rayer). *L'incrustation des parois du bassinet* et de *l'uretère* ne se produit que dans les pyélites chroniques où les calculs sont composés d'un mélange de phosphate ammoniaco-magnésien et de phosphate de chaux.

Les graviers et les calculs présentent *toutes les formes* et *toutes les dimen-*

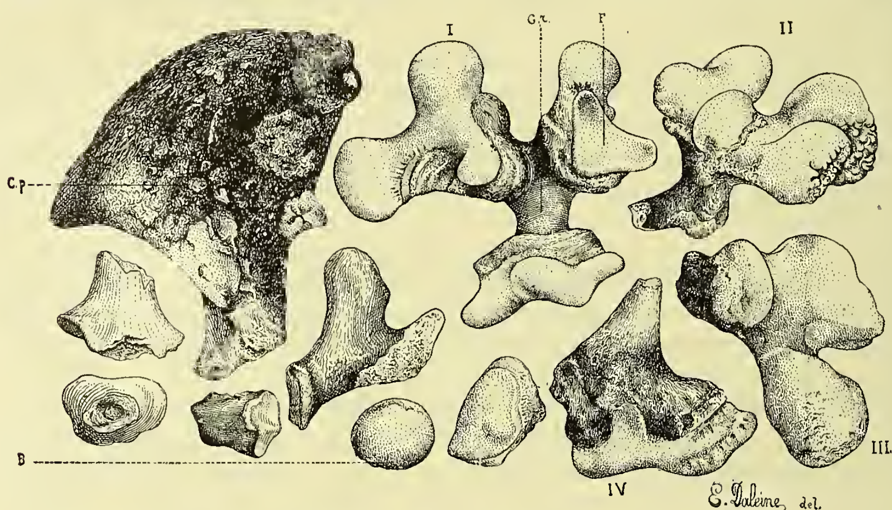


Fig. 59. — Calculs provenant d'un seul rein. (Brault.)

Tous étaient durs et composés presque entièrement d'acide urique.

C.p, calcul volumineux piriforme dont la pointe brisée était dirigée du côté de l'infundibulum et de l'uretère.

I, II, III, IV, fragments d'un même calcul coralliforme qui s'est rompu au moment de l'extraction; le plus gros de ces fragments représente un calcul ramifié *C.r*. Presque tous ces calculs se terminent par des extrémités mousses ou présentent des facettes cupuliformes *F* rappelant la disposition des facettes articulaires des jointures. L'analogie est plus nette encore lorsque l'on voit en contact avec ces dépressions de petits calculs articulés *B*.

sions, leur nombre est pour ainsi dire illimité, d'autant plus élevé qu'ils sont plus petits. Les particularités les plus utiles à retenir sont celles qui ont trait à leur forme et à leur consistance. Petits et lenticulaires, quelquefois arrondis, piriformes ou ovalaires, ils sont tantôt lisses et unis, plus rarement irréguliers et mûriformes.

Dans les pyélites anciennes ils occupent souvent la cavité d'un calice, refoulant le sommet de la pyramide correspondante; par leur extrémité effilée on les voit faire saillie dans le bassinet et se mettre en contact avec le prolongement d'un calcul développé dans un calice voisin. Généralement la partie du calcul en rapport avec l'extrémité du calice est rétrécie.

En d'autres termes, le calcul situé à l'intérieur du calice est relié au calcul du bassinet par une portion plus grêle qu'on peut appeler *col*. Les calculs ramifiés,

quelle que soit leur origine d'ailleurs, présentent l'aspect de *branches de corail* dont les extrémités seraient renflées et surmontées de facettes hémisphériques. Ces facettes sont en rapport avec la substance du rein ou bien articulées avec des concrétions de plus petit volume.

Au-dessus des calculs contenus dans les calices distendus, les tubes du rein contiennent des amas de graviers et de sables dont on peut suivre les filons jusqu'en pleine substance corticale (Rayer, Rendu). Ces dépôts sont tout à fait différents des concrétions d'urate de soude.

A la place des calculs ramifiés et coralliformes on a quelquefois trouvé dans le bassinet un seul volumineux calcul piriforme ou triangulaire terminé par un large pédicule engagé dans l'infundibulum.

Pyélite. — L'état de la muqueuse du bassinet et de l'uretère en rapport avec ces concrétions dépend de l'acuité et de la durée du processus inflammatoire; on y rencontre par conséquent tous les degrés de la *pyélite simple congestive*, et exsudative, de la *pyélite suppurée*, de la *pyélite chronique* avec dilatation et induration des parois.

L'extrême congestion, suivie d'hémorragie et par conséquent *d'hématurie*, résulte la plupart du temps de l'irritation produite par un calcul trop volumineux ou très irrégulier contre lequel se sont épuisées les contractions du bassinet et de l'uretère: la muqueuse, d'un rouge vineux, extrêmement vascularisée, présente des taches ecchymotiques et des infiltrations sanguines. Cette disposition n'appartient pas à la seule pyélite aiguë, elle survient accidentellement au cours des pyélites chroniques.

Dans les formes les plus récentes de la pyélite, la muqueuse du bassinet est souple et lisse. Si l'inflammation se répète, la surface prend un aspect tomenteux et chagriné, la cavité contient du muco-pus ou du pus franc mélangé quelquefois à une petite quantité de sang. Quand la suppuration est nettement établie, les parois du bassinet sont infiltrées de pus et le rein présente des lésions de même ordre.

En ce cas, les calculs ont changé d'aspect, leur écorce blanchâtre est beaucoup plus friable que dans les calculs ordinaires; elle est en effet formée d'un mélange de muco-pus et de phosphate de chaux. Cependant, au centre du calcul on peut retrouver un noyau urique beaucoup plus dur.

Abcès du rein. — Les *abcès* que l'on trouve dans les reins sont tantôt petits et globuleux, tantôt développés en longueur suivant le trajet des tubes droits; les premiers sont nombreux dans la substance corticale et la substance limitante, les seconds dans la substance médullaire. La forme particulière que présentent ces abcès dépend en effet du mécanisme qui préside à leur formation. Au niveau des pyramides, les foyers purulents succèdent à une invasion microbienne remontant le cours de l'urine et suivent exactement le trajet des tubes droits et collecteurs, c'est la néphrite *canaliculaire*, *radiée* ou *rayonnante*, caractérisée à l'œil nu par les stries jaunâtres qui dessinent et accusent la direction des canaux excréteurs (Klebs, Jean, Bazy, Barette).

Dans l'écorce du rein, les *abcès propagés* de la *néphrite ascendante* affectent presque toujours la forme arrondie et globuleuse; aussi ne peut-on de prime abord les différencier des abcès emboliques consécutifs à l'infection sanguine.

[BRAULT.]

Pour les étudier dans de bonnes conditions, il faut les examiner sur le rein du côté opposé où souvent on les trouve figurés par de petites pustules jaunes, faisant saillie sous la capsule et contenant une ou deux gouttelettes de pus. Ces foyers purulents sont entourés d'une zone rougeâtre très vascularisée.

Ils ressemblent donc en tous points aux abcès développés dans les reins au cours des pyémies d'ordre chirurgical ou de cause interne; cependant, lorsqu'ils sont volumineux, ils présentent parfois la disposition cunéiforme des nfarctus.

Un fait d'un intérêt immédiat mis en relief dans les travaux les plus récents, c'est que le rein correspondant à la pyélonéphrite peut contenir les deux variétés

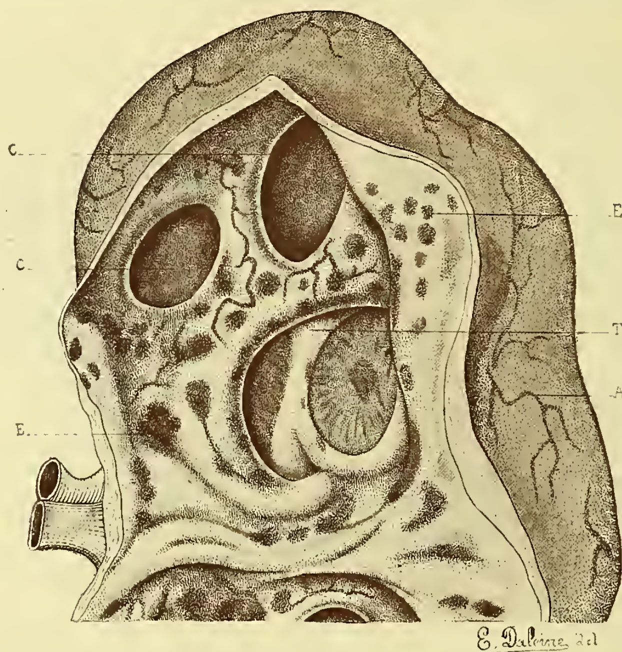


Fig. 60. — Pyélite ecchymotique avec distension considérable des calices et du bassinet. Le bassinet et les calices étaient distendus par un liquide purulent, brunâtre, leur surface présentait un grand nombre d'ecchymoses.

Cette pièce fut recueillie chez un homme qui mourut en quelques heures du choléra, l'affection rénale n'avait pas été soupçonnée.

A, vaisseaux.
C, *C*, calices distendus.
T, travée séparant deux dépressions.
E, *E*, ecchymoses.
D'après Rayer, atlas Pl. XV, figure 1.

d'abcès canaliculaires et emboliques, démontrant ainsi qu'à partir d'une certaine période les pyélonéphrites suppurées se compliquent d'une véritable infection du sang. Les uretéro-pyélites expérimentales reproduisent ces deux variétés de lésions (Albarran) [1].

Le processus suppuratif aboutit parfois à des désordres considérables : ulcération, gangrène et destruction des pyramides, abcès collectés renfermant un liquide putrilagineux à odeur urineuse infecte. De pareilles complications s'observent rarement dans les reins des calculeux, beaucoup plus fréquemment

[1] J. Albarran. *Étude sur le rein des urinaires*. Thèse de Paris, 1889.

dans le rein des urinaires atteints d'un rétrécissement ancien de l'urètre, d'une hypertrophie de la prostate avec cystite consécutive, de tumeurs du bas-fond de la vessie ou du col de l'utérus.

Dans tous ces cas, le mécanisme de l'infection est le même, il faut *que les urines soient stagnantes* pour que les micro-organismes contenus dans la vessie puissent remonter jusqu'au rein. Il y a déjà bien des années que l'on avait pressenti le rôle des bactéries dans la genèse des accidents pyo-septiques qui compliquent si fréquemment les affections des voies urinaires. Après les recherches de Pasteur sur la fermentation des urines (1859), Klebs, Traube (1866), Lancereaux (1876), signalent les premiers la présence de bactéries dans le rein, Virchow décrit une néphrite canaliculaire parasitaire. Nygkamp publie trois observations où l'on trouva des amas de microbes dans les canalicules seuls. Des faits nombreux dus à Marcus Beck (1883), Cornil et Aabès, Aufrecht, Stevens, Cornil et Doyen, Piccini, démontrent la présence des bactéries sur les coupes.

Guiard (1883), Zemblinoff, établissent la possibilité de l'ascension des parasites de la vessie jusqu'au rein, mais le premier ne tire aucune déduction théorique de cette constatation. Lépine et Roux, Barette [1], Bumm, reviennent sur la migration des microbes de bas en haut. En 1886, Clado trouve dans les urines des malades atteints de cystite la *bactérie septique* ; l'année suivante, Hallé reconnaît dans les urines et les abcès du rein d'un malade mort d'infection urinaire une nouvelle bactérie sans soupçonner qu'elle ait la moindre analogie avec celle isolée précédemment par Clado ; et, l'année suivante, la dénomme avec Albarran *bactérie pyogène*.

Les recherches poursuivies depuis cette époque ont démontré l'identité de ces deux bactéries, retrouvées dans la plupart des néphrites ascendantes, soit isolées, soit associées à d'autres micro-organismes.

Mais, d'autre part, les travaux d'Achard et Renault, Reblaud et Krogius d'Helsingfors, établissent que la bactérie pyogène a les mêmes propriétés que le *bacillus coli communis* d'Escherich. Bien qu'un pareil sujet prête à controverse, étant donnée la rapidité avec laquelle le *bacillus coli communis* diffuse dans les organes après la mort, il n'en est pas moins établi que la bactérie pyogène se trouve fréquemment dans les urines pendant la vie et qu'une fois même elle avait été constatée dans le sang par Albarran et Hartmann. D'après Hallé [2], les microbes, dont le rôle actif, dans la production de l'infection urinaire, est aujourd'hui bien prouvé, sont par ordre de fréquence : la *bactérie pyogène*, le *staphylocoque* et le *streptocoque pyogène*, l'*urobacillus liquefaciens de Krogius* ; les espèces décrites par Doyen et Rosving de Copenhague auraient une influence problématique.

Quels que soient les agents infectieux qui tiennent sous leur dépendance les diverses modalités de l'infection urinaire, voici comment il convient de comprendre leur action. Tous pénètrent dans la vessie, introduits, *soit par la sonde*, soit par tout autre instrument explorateur ; ils paraissent quelquefois y pénétrer spontanément. Si la vessie se vide à chaque miction, s'il n'y a pas de liquide résidual, les bactéries seront bientôt éliminées ; *le danger ne commence*

(1) Barette. *Des néphrites infectieuses au point de vue chirurgical.* Thèse d'agrég., 1886.
(2) Hallé. De l'infection urinaire, in *Ann. des mal. des org. gén.-ur.*, 1892.

qu'*à partir du moment où la vessie se vide incomplètement* et surtout lorsque les voies urinaires se laissent dilater (rétrécissement de l'urètre, hypertrophie prostatique, lésions organiques de l'uretère et du bassinet). Les microbes se multiplient alors dans l'urine, bien que souvent elle conserve son acidité (Hallé), remontent vers le rein, puis font irruption dans le sang et déterminent, suivant leur virulence et l'état de réceptivité des malades, des accidents infectieux, légers, graves ou mortels.

Dans les cas de moyenne intensité, on voit se produire des abcès emboliques dans les deux reins avec différentes variétés de néphrite congestive, hémorragique, suppurée. Lorsqu'à la stagnation des urines infectées se joignent des conditions spéciales de rétro-dilatation, les agents pathogènes et leurs produits sont résorbés sous pression, d'où un véritable empoisonnement venant se surajouter aux phénomènes infectieux proprement dits.

Tous ces faits confirment l'opinion émise par Velpeau (1840) qui, pour expliquer la *fièvre urineuse*, incriminait le passage dans le sang de certains principes de l'urine altérée. En somme, les *néphrites ascendantes* sont de véritables néphrites infectieuses, au même titre que les néphrites consécutives aux suppurations des plaies et aux infections secondaires des maladies générales. Toutefois, dans la plupart des pyémies, les abcès disséminés du rein n'entrent que pour une faible part dans l'infection générale, tandis que, dans les pyélonéphrites, les bactéries vivent en parasites dans le rein, comme elles vivent dans un abcès ou un phlegmon, jusqu'au jour où elles déterminent une septicémie mortelle.

Atrophie. — Dans une autre série de faits, les accidents inflammatoires font défaut, mais, à l'autopsie, le volume du rein peut être *notablement amoindri*; c'est qu'alors le bassinet retient des calculs volumineux depuis une longue période.

Les lésions d'*atrophie excentrique* sont inséparables de celles de pyélite chronique avec épaississement et induration des parois. Leur histoire appartient presque tout entière à l'hydro-néphrose, où les lésions inflammatoires proprement dites sont souvent bien peu développées, tandis que les effets de la distension prédominent. D'ailleurs, on conçoit que ces lésions puissent être associées, bien que produites par un mécanisme tout différent.

Il est assez fréquent de voir aussi l'uretère induré, épaissi, avec une muqueuse ramollie ou exulcérée. Si la pyélite suppurée se prolonge, c'est-à-dire ne détermine pas d'accidents urémiques ou pyo-septiques mortels, certains points du bassinet enflammés peuvent, sous l'influence du contact prolongé des calculs, présenter les phases successives d'un processus ulcératif terminé par perforation avec fusées purulentes et abcès péri-néphrétiques.

Fistules. — Rayer a pu décrire ainsi des *fistules rénales*, *lombaires*, *inguinales*, gastriques (observation douteuse de Rivière); depuis, Le Dentu signale trois observations démonstratives de Marquezy [1], Morris et Chadwick; duodénales (Campaignac); coliques (côlon ascendant transverse et descendant); rectales (Cruveilhier); péritonéales, pulmonaires (4 observations de Rayer et de Lenepveu). Ces accidents ne s'observent que lorsque le pus ne peut être facile-

[1] MARQUEZY. *Des fistules rénales.* Thèse de Paris, 1856.

ment expulsé. Il y a tantôt oblitération complète de l'uretère, tantôt rétrécissement très marqué de ce conduit avec des modifications profondes dans son calibre intérieur et sa direction qui de rectiligne devient sinueuse et moniliforme. Le pus accumulé dans les portions distendues du canal tend, par son propre poids, à en modifier les courbures et fait obstacle, par suite, à l'expulsion des produits sécrétés. Hallé ([1]) a longuement décrit les rétrécissements valvulaires siégeant habituellement à l'origine supérieure du bassinet et dans le segment de l'uretère le plus rapproché de la vessie.

Ces lésions se rencontrent dans toute la série des urétéro-pyélites, quelle qu'en soit l'origine. Au niveau des replis valvulaires, l'uretère a subi des inflexions; le microscope permet de reconnaître à ce niveau des fibres musculaires en grand nombre. Nous pensons qu'il faut voir dans ces soulèvements de la muqueuse des portions intactes, et que, dans l'intervalle de ces replis, la paroi urétérale, amincie par suite d'une inflammation destructive, ne contient plus de fibres lisses. Ces urétérites avec dilatation et rétrécissement valvulaire sont surtout fréquentes dans les inflammations ascendantes consécutives aux rétrécissements de l'urètre, aux cystites des prostatiques et aux cystites blennorragiques.

L'*urétérite scléreuse avec péri-urétérite*, indiquée par Hallé, se traduit objectivement par l'épaississement des parois et le rétrécissement annulaire du conduit sur une certaine étendue. Cette deuxième variété se rencontre plus fréquemment que la première à titre de complication de la lithiase urinaire.

On trouve parfois, à la surface de la muqueuse du bassinet fortement vascularisée, un semis de petites vésicules transparentes semblables à des sudamina, du volume d'une tête d'épingle, contenant un liquide aqueux (Rayer, Le Dentu); ce sont vraisemblablement des dilatations glandulaires correspondant aux culs-de-sac normaux décrits par Egli et Hamburger.

Symptômes. — Il est rare d'assister à l'éclosion d'une *pyélite aiguë* sans que l'attention ait été attirée du côté du rein, de la vessie ou de l'uretère. Cependant, à la suite d'une simple colique néphrétique, on a vu des malades présenter un état fébrile intense, avec frissons, céphalalgie, nausées, vomissements et douleurs au niveau des lombes. En pareil cas, les reins augmentés de volume sont douloureux à la pression, les urines deviennent rares, troubles et sanguinolentes; tous ces phénomènes se calment ordinairement au bout de quelques jours; l'exploration démontre la présence d'un calcul jusqu'alors méconnu.

Dans l'ordre habituel des signes révélateurs d'une pyélite, les modifications des urines sont constatées les premières. Presque toujours abondantes, sauf dans les dernières périodes de la maladie, ou lorsque surviennent des complications, les urines ne présentent jamais leur limpidité normale. Elles ont perdu leur transparence, elles sont troubles, et par le refroidissement laissent déposer des nuages abondants d'une substance considérée comme muqueuse (Rayer). Bientôt le dépôt urinaire est franchement purulent; au moment de leur émission, les urines ont déjà l'aspect blanchâtre et lactescent de la *polyurie trouble* succédant à la *polyurie limpide* (Ultzmann, Guyon). Elles conservent presque toujours leur acidité, à moins qu'il n'y ait en même temps une inflammation

([1]) N. Hallé. *Urétérites et pyélites*. Thèse de Paris, 1887.

de la vessie et une urétérite ascendante (Ultzmann) qui favorisent leur transformation alcaline. Elles ne récupèrent pas leur limpidité, par le repos, mais la couche de pus située à la partie inférieure du liquide devient plus apparente.

Le *sédiment* est composé de pus et de sels précipités au moment du refroidissement; la coloration est blanc de lait ou blanc légèrement verdâtre, l'abondance du pus varie dans chaque émission et d'un jour à l'autre. Pendant les exacerbations, la couche inférieure augmente beaucoup, à moins qu'elle ne soit complètement supprimée. C'est alors un symptôme grave indiquant que la sécrétion purulente continue, mais qu'elle ne trouve pas la voie libre pour son écoulement. Mais, d'un autre côté, quand la pyonéphrose est intermittente, on a la certitude que, si l'un des reins est profondément altéré, l'autre est dans un état d'intégrité presque complet (Tuffier).

Les urines sont parfois sanguinolentes; le *pissement de sang* peut être le symptôme initial de la maladie, surtout lorsque les bassinets des deux côtés contiennent des calculs (Rayer).

La *douleur rénale* est généralement augmentée par le décubitus sur le ventre et sur le côté opposé au rein malade. La station debout prolongée, les efforts de défécation, la toux, l'éternuement, une grande inspiration, la chaleur du lit, produisent parfois les mêmes effets. La douleur peut être légère, lors même qu'il existe un ou plusieurs calculs dans le bassinet ou les calices (Rayer).

Souvent aussi on voit survenir des *frissons irréguliers*, qui augmentent vers le soir et se renouvellent fréquemment, surtout après les repas. Les malades, dit Rayer, accusent dans la région des reins diverses sensations morbides, un sentiment de pulsation, d'engourdissement et de tension, quelquefois même de froid, qui se prolonge dans le membre correspondant. « Enfin, à des époques plus ou moins éloignées, les malades éprouvent des exacerbations principalement caractérisées par une augmentation des douleurs rénales, par la diminution ou la suppression de l'excrétion de l'urine, par des envies de vomir, des vomissements, de la fièvre avec sécheresse de la langue, etc. Lorsque la maladie doit se terminer par la mort, les vomissements continuent, le pouls s'affaiblit de plus en plus, les membres se refroidissent. La cessation des vomissements et la diminution des douleurs rénales, coïncidant avec une moindre prostration et le rétablissement de l'excrétion de l'urine, annoncent, au contraire, qu'une sorte de convalescence succédera à l'attaque; mais les accidents se renouvelleront inévitablement plus tard et finiront par amener la mort. »

Tel est, en effet, le cycle ordinaire de ces pyélites avec rétention purulente, de ces *pyonéphroses*, ainsi qu'on peut les appeler. Les accidents auxquels succombent les malades sont ceux qui caractérisent les pyo-septicémies; c'est un danger que l'on peut écarter aujourd'hui, car la néphrotomie est une opération courante.

Avant d'arriver à ce degré ultime et de produire des accidents aussi graves, la maladie se manifeste ordinairement par des *signes physiques* d'une appréciation facile. On trouve dans l'un des flancs une *tumeur bosselée*, quelquefois fluctuante. Cette augmentation de volume est due à l'accumulation du pus dans la cavité du bassinet et des calices distendus. La quantité de matière purulente contenue dans la poche varie de quelques cents grammes à plusieurs litres. Dans ce dernier cas, elle est toujours multilobée et il est facile d'y percevoir la fluctuation. Un tel développement du bassinet s'accompagne d'une

déformation du flanc et de la région lombaire appréciable à la vue. La percussion donne, au niveau de la tumeur, un son mat, différent à droite et à gauche, suivant les indications que nous avons données plus haut à propos des tumeurs solides d'après la situation différente du côlon ascendant et du côlon descendant, par rapport au rein qui les avoisine. Si la tuméfaction rénale est excessive et si l'organe a contracté des adhérences avec la face inférieure du foie, la seule exploration physique ne pourra pas toujours permettre de préciser auquel des deux organes appartient la poche fluctuante. Les troubles fonctionnels serviront à dissiper toute incertitude; de plus, l'exploration bimanuelle pratiquée dans le sinus costo-vertébral sera généralement douloureuse.

Au degré moyen de distension, les variations de la tumeur sont fréquemment observées; on assiste à la diminution progressive, quelquefois très rapide, de la poche hydro-néphrétique, toute tuméfaction ayant disparu du jour au lendemain. L'*affaissement de la tumeur* coïncide avec une augmentation du pus dans l'urine; son plus grand développement, avec les exacerbations fébriles et les phénomènes pyo-septiques auxquels il a déjà été fait allusion. Les variations dans l'épaisseur du dépôt ne correspondent pas toujours à des modifications notables de l'état général. On peut observer, dans la pyélite calculeuse, de l'urine très chargée de pus et de sang à une certaine heure de la journée, puis plus tard, chez la même personne, de l'urine claire et limpide, ce qui ne peut guère s'expliquer qu'en supposant que l'urine versée dans la vessie provient alternativement du rein malade et du rein sain (Rayer).

Les inflexions de l'uretère, les conditions toujours changeantes du mode d'écoulement à travers le conduit, succédant à son oblitération momentanée par un calcul formant clapet, ou un débris de membrane dont l'élimination s'opère lentement, expliquent ces alternatives. Mais il survient toujours une période où la rétention devient définitive, entraînant avec elle les plus graves complications. Le Dentu dit avoir recueilli plusieurs observations de pyonéphroses terminées par guérison spontanée, sans traitement chirurgical [1].

Diagnostic. — Il est toujours aisé d'établir le diagnostic de *pyélite aiguë consécutive à une colique néphrétique*, même lorsqu'elle est précédée ou accompagnée d'une légère hématurie. En présence d'une douleur au niveau de la région lombaire survenue brusquement, l'hésitation ne saurait non plus être de longue durée, car l'examen direct et les renseignements viendront souvent justifier l'hypothèse énoncée d'une complication lithiasique.

Ce sont là des pyélites primitives, de durée assez courte, sans gravité d'ailleurs. Reconnaître la *pyélonéphrite purulente* est une opération moins facile, car elle peut être confondue avec une affection des voies urinaires inférieures, et, quand il est établi que la suppuration provient du bassinet, il n'est pas toujours possible de dire si elle a été provoquée par un calcul, par des parasites ou par une cause purement accidentelle.

Lorsque des urines sont purulentes, le premier soin sera donc de s'assurer qu'il n'existe aucune lésion ancienne ou actuelle de l'*urètre* (rétrécissement), de la *prostate*, de la *vessie*, et en particulier de ce dernier organe. Les symptômes de la cystite aiguë sont assez tranchés pour ne pas rester longtemps

[1] Consulter également GOSSET. *Étude sur les pyonéphroses.* Thèse de Paris, 1900.

inaperçus; en cas de cystite chronique, le pus ne forme pas de dépôt aussi homogène que dans les pyélites, il est formé de flocons presque toujours visqueux, en même temps que les urines présentent une odeur ammoniacale. Dans les pyélites consécutives à la lithiase rénale, cette odeur manque presque toujours; quand elle apparaît, c'est que la cystite est venue compliquer la pyélite et qu'il s'en est suivi une urétérite ascendante. D'ailleurs, les pyélites consécutives à la cystite, que la cause première de l'inflammation de vessie soit la blennorragie, un rétréeissement de l'urètre, l'hypertrophie de la prostate, un ancien calcul vésical, ou toute autre cause, n'ont pas de earactères qui les distinguent de la pyélite caleuleuse autochtone, elles s'en séparent uniquement par leur étiologie, dont on retrouve les traces dans les antécédents.

Il est impossible de diagnostiquer une *pyélite accidentelle* sans la connaissance d'une hématurie et d'un traumatisme antérieur; de reconnaître une *pyélite parasitaire* par la seule inspeetion du rein, presque toujours volumineux, quelquefois bosselé et fluctuant, si l'on ne trouve pas dans le pus d'*hydatides libres* par exemple. La présence des hydatides dans l'urine n'indique pas que la tumeur primitive soit nécessairement intra-rénale; Rayer cite des observations où des kystes hydatiques de l'abdomen s'étaient ouverts soit dans les uretères et la vessie, soit dans les voies urinaires et l'intestin.

Exceptionnellement, le pus provient de *collections péri-rénales* développées autour du cæcum, de l'appendice, du psoas ou même d'*abcès par congestion* issus de la colonne vertébrale et des os du bassin. Le pus provenant des abcès péri-intestinaux présente une odeur extrêmement fétide.

Ces abcès fusent assez fréquemment du côté de la peau et s'ouvrent tantôt au niveau des flancs, tantôt en arrière. Les abcès intestinaux laissent échapper, en même temps que des gaz, des débris sphacélés et des matières fécales.

Les collections purulentes d'origine rénale contiennent, en outre, de l'urée et la plupart des sels que l'on trouve dans l'urine, des graviers, et même des calculs. On comprend, d'après cette énumération, avec quel soin il faut explorer la région lombaire pour établir un diagnostic précis.

La rétention momentanée ou permanente de pus dans le bassinet ne s'effectue pas sans qu'il en résulte une douleur plus ou moins vive du côté des lombes, des élaneements douloureux survenant par crises dans la direction des uretères, un état de malaise avec perte d'appétit, des frissons avec élévation intermittente de la température vers la fin de la journée. Ces signes et symptômes réunis permettent, lorsqu'on n'a pas assisté au début des accidents, de diagnostiquer une pyélite avec rétention et non une hydronéphrose, car dans celle-ci la déformation du rein, identique à ce qu'elle est dans les cas de pyonéphroses, s'établit insidieusement sans fièvre et sans douleur.

La *pyonéphrose*, sans issue de matière purulente à l'extérieur, peut être confondue avec toutes les tumeurs fluctuantes de la région rénale, les kystes suppurés du rein, ceux du foie, certaines collections venant des annexes de l'utérus ayant pris des adhérences avec les parties latérales au niveau des flancs.

Rayer cite, comme faits plus rares, les anévrismes de l'aorte abdominale et certains cas de grossesse extra-utérine.

Il convient enfin de rappeler que des malades peuvent présenter l'évolution complète de l'*urétéro-pyélite ascendante*, y compris l'augmentation de volume

du rein, sans que cette tumeur soit pyonéphrétique. Il s'agit d'un développement exagéré de l'atmosphère graisseuse que l'on a comparé à un véritable *fibro-lipome rénal* et qui s'observe à la suite de l'atrophie du rein consécutive à l'oblitération de l'uretère (Rayer, Godard, Hallé, Clado).

C. — DES EFFETS MÉCANIQUES DE LA LITHIASE RÉNALE — HYDRONÉPHROSE ATROPHIE DU REIN — ANURIE

A côté des accidents nerveux et hémorragiques dus à la présence des calculs, de l'inflammation et de la suppuration des voies urinaires provoquée par leur contact, il est toute une série d'accidents, tantôt légers, mais quelquefois d'une gravité extrême dus à l'obstruction mécanique des uretères et pouvant aboutir en quelques jours à la mort par *anurie*.

Hydronéphrose. — Dans la plupart des cas, les lésions ne dépassent pas celles de l'hydronéphrose limitée à un seul rein, ou très développée d'un côté et à peine indiquée de l'autre. A lire les traités et beaucoup de travaux touchant cette question, on croirait que l'idée d'*hydronéphrose*, c'est-à-dire d'une *distension du bassinet et des reins sans état inflammatoire* proprement dit, est une rareté. On jugera, d'après la citation suivante de Rayer, qu'il n'en est rien[1] :

« Lorsque l'urine s'accumule lentement dans les reins, à la suite d'un obstacle apporté à son passage dans la vessie, ou à son expulsion au dehors, soit par un corps étranger, soit par un vice de conformation, il arrive quelquefois que les calices et les bassinets se dilatent, sans que leurs parois s'enflamment sensiblement. Ces collections, d'une quantité plus ou moins considérable d'un liquide primitivement urineux, et plus tard d'apparence séreuse, dans le bassinet et les calices distendus et non enflammés, ont été désignées sous le nom d'*hydropisie du rein*, d'*hydrorénale distension*.

« Des corps étrangers, libres dans la cavité des conduits urinifères (calculs, hydatides) ; l'épaississement ou le gonflement des parois de ces conduits ; des tumeurs saillantes dans leur intérieur ; des brides vasculaires ; l'oblitération ou le rétrécissement organique de ces canaux ; des tumeurs ou des brides situées sur leur trajet, ou d'autres dispositions anormales des parties voisines ; la rétention prolongée et habituelle de l'urine dans la vessie, et toutes les causes qui peuvent la produire ; enfin, tout obstacle au passage de l'urine des calices dans le bassinet, du bassinet dans l'uretère, de l'uretère dans la vessie, donnant lieu à une rétention complète ou incomplète de l'urine dans un des reins ou dans tous les deux, tous ces états, dis-je, peuvent amener le développement d'une hydronéphrose *partielle* ou *générale* d'un ou de ces deux organes. »

Voilà qui établit la déformation du bassinet et des reins par obstacle, le liquide étant primitivement urineux, et suivant l'expression actuelle, *aseptique*. L'hydronéphrose ne se présente pas toujours sous le même aspect, car les conditions déterminantes de cette affection, modifient le rein d'autre manière ; on sait aussi que le liquide retenu subit des modifications très importantes.

La distension du rein dans l'oblitération du bassinet par *calcul* est en général

(1) Rayer. *Hydronéphrose*, t. III, p. 476 et suiv.

moyenne ; elle n'atteint pas le degré que l'on observe dans les oblitérations et les compressions de l'uretère à sa partie inférieure par une tumeur (cancer de l'utérus), une bride cicatricielle, ou même de petits graviers siégeant dans la dernière portion du conduit, comme le représente la planche V de la thèse de Hallé.



Fig. 61. — Rein d'adulte, atrophié de la seissure vers son bord convexe, et présentant à sa surface un grand nombre de mamelons sur lesquels se dessinent des vaisseaux en étoiles. Le bassinet dilaté forme une tumeur globuleuse, au-devant de laquelle passaient la veine rénale et ses ramifications. L'uretère était comprimé par une tumeur située près le détroit supérieur du bassin.

D'après Rayer, atlas, Pl. XXII, figure 4.

C'est là un exemple d'hydronéphrose portant particulièrement sur le bassinet; au degré le plus élevé tout le rein se trouve transformé en une poche fluctuante multiloculaire dont la figure, représentée par Rayer, atlas, Pl. XXI, fig. 1, donne une idée fort exacte.

Et cependant, Rayer représente, planche XXI de son atlas, un rein *hydronéphrosé* d'un volume énorme à la suite de l'oblitération de l'uretère par un *petit calcul* siégeant dans son 1/5 supérieur. La poche contenait plus de 7 livres d'un liquide où l'analyse démontra la présence d'urée et d'albumine.

Que la cause de la rétention d'urine soit un rétrécissement de l'uretère à sa partie supérieure par un calcul engagé ou une inflammation oblitérante, les effets de la distension se font d'abord sentir sur les calices et les sommets des pyramides, dont l'extrémité s'émousse. La compression ne s'opérant pas avec la même énergie sur tous les points à la fois, il peut en résulter la disposition que Rayer désigne sous le nom d'*hydronéphrose partielle*, et dont il donne un spécimen très net dans son atlas. Cette variété d'hydronéphrose peut dépendre aussi de l'oblitération partielle de deux ou trois calices.

Dans les cas de distension extrême, la substance rénale refoulée à la périphérie coiffe le bassinet et les calices, réduite à une membrane assez mince par endroits, pour que toute trace de rein ait disparu. Dans d'autres points, la paroi est encore assez épaisse, 2 ou 3 millimètres, mais blanchâtre, nacrée, dure et ne présente pas davantage de vestige de substance rénale.

Au degré moyen de distension, la surface est lisse ; au degré le plus élevé, elle est déformée par des saillies et des bosselures globuleuses fluctuantes correspondant aux points les plus distendus.

Du côté du bassinet, la membrane est unie et se continue sans démarcation avec les dépressions qui remplacent les calices, de sorte qu'il est facile de se convaincre que l'urine, en s'accumulant, n'a fait que distendre les cavités naturelles des calices sans déterminer aucune rupture de la substance rénale. L'atrophie et la disparition progressive de la glande s'expliquent par une pression excentrique, dont le maximum d'effort correspond aux pyramides et le plus faible aux prolongements interpyramidaux formés par les colonnes de Bertin.

Il en est différemment si l'hydronéphrose se transforme en *pyonéphrose*. Mais déjà, au premier coup d'œil, on ne peut confondre ce mode particulier de rétention purulente avec les cavernes et les anfractuosités irrégulières dépendant d'abcès primitivement développés dans le rein et secondairement ouverts dans le bassinet. D'autre part, les *foyers tuberculeux*, même les mieux détergés, présentent constamment, en plus des altérations de voisinage, des cloisonnements déchiquetés et des dépôts caséeux dont on ne retrouve jamais l'équivalent dans les hydronéphroses proprement dites.

Sans parler plus longuement des complications possibles, retenons que l'*hydronéphrose calculeuse* s'accompagne quelquefois d'altérations particulières du bassinet qui manquent lorsque l'obstacle au cours de l'urine siège dans le segment inférieur de l'uretère. Le bassinet contient quelquefois, en effet, de gros calculs ramifiés, coralliformes, dont les branches pénètrent dans les calices et déterminent l'usure progressive et complète des parties du rein qu'elles avoisinent.

Atrophie du rein. — Le résulat constant de la pression continue des calculs, ainsi que de la rétro-dilatation simple, est l'*atrophie excentrique du rein*, dont le volume apparent peut être conservé, et qui, vu avant toute section, peut même sembler de dimensions supérieures à la normale.

Pour expliquer cet ensemble de lésions, il n'est nul besoin d'invoquer le développement d'une néphrite ascendante suivant la direction des tubes avec retentissement sur la substance corticale. Dans les faits les mieux caractérisés, on reconnaîtra que les altérations sont au début et pendant longtemps limitées au sommet d'une pyramide, beaucoup plus prononcées à ce niveau que partout ailleurs, si bien que la substance corticale est pendant longtemps à l'abri du processus destructeur.

Quand à cette lésion purement mécanique vient s'ajouter un élément inflammatoire, les altérations s'étendent le long des tubes mais conservent toujours une prédominance marquée dans les parties immédiatement en contact avec les calices distendus.

Il est vrai qu'on a soutenu la rareté de l'*hydronéphrose pure* consécutive à la lithiase rénale. L'urine contenue dans le bassinet ne serait presque jamais transparente, mais légèrement louche ou séro-purulente. Cette transformation se rencontrerait aussi très fréquemment dans les hydronéphroses consécutives aux rétrécissements de l'uretère à sa partie inférieure. Mais, ainsi que Rayer l'a signalé, on remarquera que ces modifications de l'urine sont souvent à peine appréciables et qu'elles se produisent à une période déjà lointaine de la lithiase. On peut en conclure que l'hydronéphrose a *précédé de longtemps* les altérations de l'urine.

Nous avons insisté ailleurs [1] sur le mécanisme qui préside à l'évolution des lésions rénales dans ces conditions, en les rangeant sous trois chefs principaux, suivant qu'il y avait *atrophie simple*, *inflammation sans suppuration*, *inflammation avec suppuration.*

Si les phénomènes inflammatoires d'ordre infectieux se développent à l'époque où la distension est encore peu marquée, les lésions rénales seront beaucoup plus étendues; dans les premières périodes même, l'organe sera volumineux et décoloré.

Ces lésions, qu'elles s'accompagnent ou non de suppuration, diffèrent entiè-

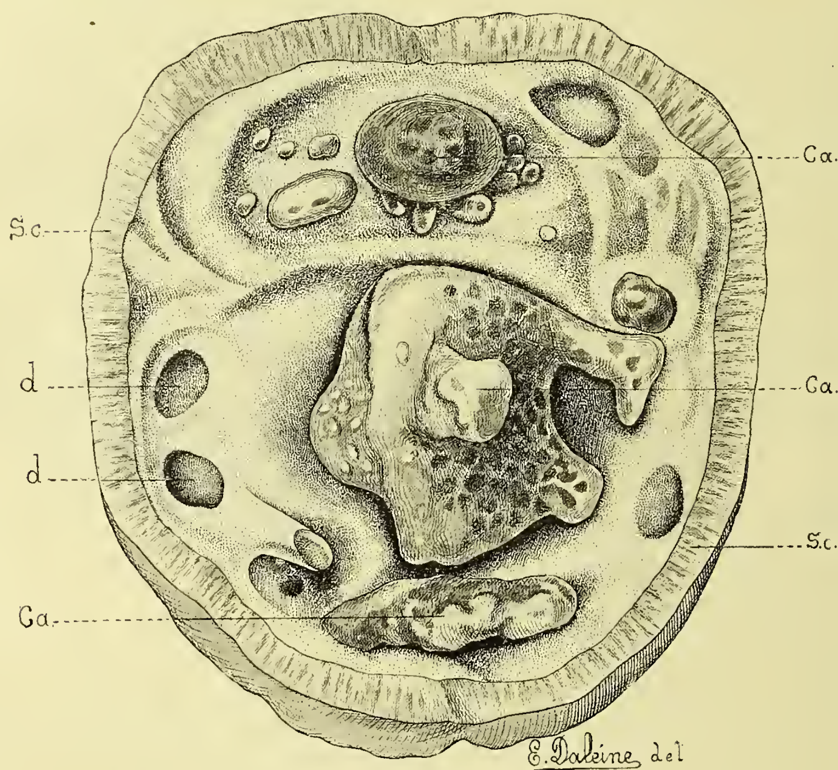


Fig. 62. — Rayer, atlas. Pl. XII, figure 2.

Cette figure représente un rein dont le bassinet et les calices distendus sont occupés par des calculs de toute dimension *Ca, Ca.*

Au centre existe une volumineuse concrétion dont les prolongements s'engagent dans des dépressions semblables à celles indiquées en *d, d.*

Le rein, dans son ensemble, est atrophié; la substance corticale *Sc* très diminuée de volume.

Le rein, correspondant aux calculs représentés figure 59, présentait des lésions comparables à celles-ci.

rement des altérations consécutives aux néphrites et sont comparables à celles qui suivent la rétro-dilatation dans les glandes dont le canal excréteur est oblitéré par une tumeur, un calcul ou étranglé par une ligature (foie, pancréas, parotide, sous-maxillaire). Par conséquent, dans les cas d'hydronéphrose pure, l'atrophie excentrique du rein est la lésion dominante. Les recherches les plus minutieuses ne permettent pas toujours de déterminer l'origine de la rétro-dilatation; on peut, en effet, ne trouver de calculs ni dans l'uretère ni

(1) Cornil et Brault. Des altérations du rein consécutives à la ligature, à la compression ou à l'obstruction des uretères. *Études sur la pathologie du rein*, 1884, chap. xi.

dans le bassinet. Si l'on ne constate pas du côté opposé de traces récentes ou anciennes d'un processus lithiasique, la cause réelle de l'atrophie rénale peut rester méconnue.

La difficulté est plus grande encore lorsque le *rein*, réduit à l'*état de membrane plissée*, se trouve comme perdu au sein d'une atmosphère celluleuse considérablement épaissie. Semblable disposition fut considérée autrefois comme une malformation congénitale du rein, il est plus logique de la rattacher à une oblitération ancienne, peut-être même à une obstruction remontant à la première enfance, car le volume de la poche déplissée ne correspond nullement aux vastes cavités qui caractérisent l'hydronéphrose de l'adulte, comme dans l'observation de Rayer que nous avons rapportée (Pl. XXI de l'Atlas).

Dans les anciennes hydronéphroses l'uretère est quelquefois oblitéré, chez l'adulte l'hydronéphrose est assez souvent ouverte, c'est-à-dire en com-

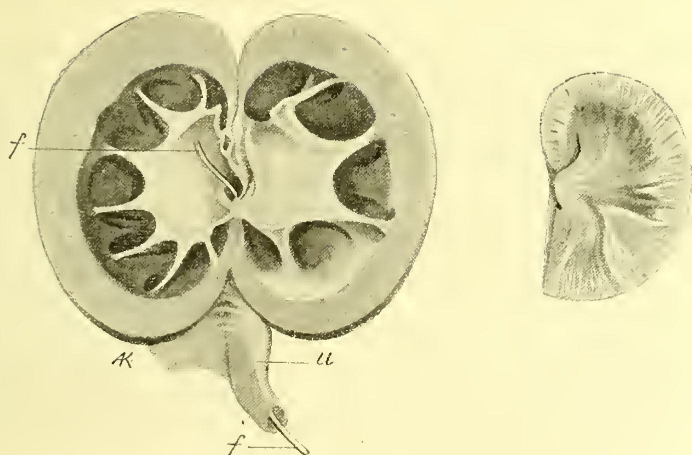


Fig. 65. — Rein de lapin après la ligature aseptique de l'uretère faite un mois auparavant (P. Bazy).
La pyramide unique a disparu, le bassinet, très dilaté, communique avec une série d'anfractuosités creusées dans la substance corticale. *U*, uretère dilaté dans lequel on a passé un fil *ff*, pour faire voir son abouchement dans le bassinet. La substance du rein rejetée à la périphérie était œdémateuse. On voit sur la droite de la figure la moitié de l'autre rein normal avec sa pyramide très nette.

munication tout au moins temporaire avec la vessie. Quand toute communication est interrompue, le liquide retenu au-dessus de l'obstacle conserve pendant quelque temps les réactions chimiques de l'urine, mais il finit bientôt par les perdre. On y retrouve toutefois de l'*urée* pendant une longue période.

L'hydronéphrose, malgré son importance, ne comporte pas de pronostic fâcheux tant que le rein du côté opposé reste indemne. Cette situation favorable peut être modifiée d'un instant à l'autre. Un calcul de petite dimension en s'engageant dans l'uretère libre jusqu'alors, de l'autre rein, peut provoquer un arrêt immédiat des urines. Bientôt, si le calcul *reste enclavé*, on voit les accidents urémiques se succéder avec une régularité frappante après une période de tolérance de plusieurs jours pendant laquelle les malades semblent en excellent état de santé. Les accidents ne peuvent être enrayés que par une intervention chirurgicale, où la débâcle urinaire consécutive à la mobilisation et au rejet du calcul au dehors.

Anurie. — Nous ne reviendrons pas sur le tableau de l'*urémie par anurie* si nettement tracé par Merklen (Voir chapitre VII). Du côté du rein, récemment oblitéré, la sécrétion urinaire s'arrête, et l'on ne trouve jamais, à l'autopsie, de lésions hydronéphrotiques. Ces faits ne confirment pas les observations d'*hydronéphrose rapide* obtenues expérimentalement par Albarran et Arnould. Chez l'homme, en effet, la rétrodilatation n'apparaît qu'à une époque assez éloignée de l'obstruction uretérale.

L'oblitération du rein, jusqu'alors normal, peut se produire bien longtemps après le début des premiers accidents lithiasiques observés du côté opposé. Rayer signale l'observation de Kœnig dans laquelle l'affection du premier rein durait depuis 25 ans et l'une des siennes où les premières manifestations s'étaient déclarées 50 ans avant la mort.

Le mécanisme de l'anurie tel que nous le présentons et qu'il résulte des observations de Rayer et de Merklen ne correspond pas à celui qui a été adopté par beaucoup d'auteurs.

Les observations que nous avons recueillies nous paraissent cependant assez probantes. Il s'agissait dans presque tous les faits de calculeux morts d'*anurie* dans les délais ordinaires de 9 à 12 jours, à l'autopsie desquels on trouvait l'un des reins anciennement oblitéré par calcul uretéral. Le rein lui-même était ou hydronéphrosé ou atrophié et flétri. Du côté récemment atteint, on trouvait un calcul uretéral formant bouchon. Lorsque les malades ont eu antérieurement des coliques néphrétiques, cette disposition peut être diagnostiquée pendant la vie.

Dans ces conditions, les uretères sont presque toujours anciennement malades. On trouve à l'autopsie des lésions d'uretérite chronique avec incrustation sableuse des parois en même temps que le fragment qui a complété l'oblitération.

La pathogénie des accidents correspond alors à une obstruction uretérale double dont l'une est ancienne et l'autre récente. En résumé, au moment où l'uretère est oblitéré alors que les accidents urémiques deviennent imminents, l'autre rein n'est plus en communication avec la vessie.

Mais actuellement, on tend à admettre que l'anurie trouve son explication dans une inhibition sécrétoire étendue aux deux reins, c'est-à-dire que l'on compare l'anurie calculeuse à l'anurie réflexe qui succède à la crise de colique néphrétique, aux opérations sur les voies urinaires et sur l'abdomen, ainsi qu'aux traumatismes. Or la situation est toute différente. En effet, lorsque les phénomènes urémiques consécutifs à l'anurie calculeuse disparaissent, que se produit-il? L'uretère récemment oblitéré redevient libre à la suite de l'expulsion du calcul et l'urine passe en abondance. Mais, l'autre rein reste toujours fermé.

Si l'anurie calculeuse était une simple anurie réflexe par inhibition sécrétoire, trouverait-on, comme mortalité, le chiffre énorme de 67 à 82 pour 100 relevé par Desmons et Pousson dans les cas où l'intervention chirurgicale n'a pas eu lieu? Est-ce qu'il est possible d'accepter que si les deux reins avaient été perméables avant l'accident, l'un des deux ne pourrait pas fonctionner au moins par périodes de façon à prévenir toute imminence d'urémie?

Si les accidents sont aussi nombreux c'est évidemment que l'un des reins était déjà supprimé, l'urémie se développant alors avec la même régularité qu'après la ligature expérimentale des deux artères, des deux uretères ou l'ablation des reins.

La statistique de Legueu ne nous paraît pas infirmer cette opinion. Sur 50 cas d'anurie calculeuse, il trouva que l'oblitération avait été déterminée 25 fois par calcul uretéral et 7 fois par gros calculs du bassinet.

Les lésions du rein opposé étaient les suivantes : absence congénitale 5 fois; oblitération de l'uretère 6 fois; atrophie rénale et lésions scléreuses 6 fois; altérations calculeuses 14 fois; rein sain 1 fois.

Si l'on excepte la dernière observation sur laquelle il conviendrait d'avoir des renseignements circonstanciés, les autres ne déposent-elles pas en faveur de l'anurie par suppression totale et immédiate des reins?

Sans nier donc l'influence possible de l'inhibition sécrétoire, on doit compter surtout avec l'obstruction complète des deux reins. Et, dans les cas où l'obstruction n'est pas totale, il faut reconnaître que l'inhibition sécrétoire s'exerce sur des reins offrant des lésions tellement accentuées que l'urémie peut en être la conséquence plus ou moins rapide [1].

Le diagnostic doit porter sur plusieurs points. Existe-t-il une hydronéphrose? L'hydronéphrose est-elle unilatérale ou double, reconnaît-elle comme origine la lithiase rénale, une tumeur du petit bassin ou toute autre origine?

L'existence de l'hydronéphrose ne peut être reconnue qu'au moment où une tumeur fluctuante dépressible, facile à délimiter, apparaît dans un des flancs. Les commémoratifs sont bien souvent d'un faible secours, car s'il est vrai que la lithiase est une des causes fréquentes de l'affection, on sait que des calculs peuvent rester enclavés dans un des points de l'uretère, sans que leur présence soit dénoncée par aucun signe.

Dans ces conditions, l'hydronéphrose par calcul ne se distingue pas de celle qui est consécutive à un rétrécissement par bride ou par compression. La tumeur rénale est presque toujours indolente. « Le volume en peut varier entre celui du poing et celui de l'utérus, tel qu'il est dans les derniers mois de la grossesse. On peut généralement limiter assez exactement l'étendue et les dimensions de la tumeur à l'aide de la percussion. La région lombaire reste toujours plus ou moins bombée, lorsque les malades sont assis ou placés horizontalement à quatre pattes. Au toucher, cette tumeur paraît bosselée comme un gros intestin distendu (Rayer). »

Une pareille tumeur ne pourrait être confondue qu'avec une *pyonéphrose*, ce diagnostic ne présente en général aucune difficulté.

Si l'hydronéphrose est ouverte, l'urine sort claire et limpide; dans le cas de pyonéphrose le dépôt purulent est caractéristique. Si par exception la pyonéphrose est fermée, les accidents de rétention septique suivis de fièvre ne tardent pas à éclater, la fluctuation est d'ailleurs beaucoup plus difficile à obtenir.

On pourrait avoir quelque peine à distinguer l'hydronéphrose d'un *kyste ovarique*, lorsqu'elle présente des bosselures multiples et qu'elle se vide mal. C'est une erreur contre laquelle il est difficile de se prémunir (Le Dentu, Rosenberg, Weeks (voy. fig. 64).

La ponction exploratrice peut rendre des services, en montrant dans le liquide du kyste de l'ovaire les diverses variétés des éphithéliums de revê-

[1] Consulter DONNADIEU. Thèse de Bordeaux, 1895. — Diagnostic et traitement de l'anurie calculeuse. *Gaz. des hôp.*, 1896. — LEGUEU. *Gaz. des hôp.*, 1891.

tement ou en permettant de retrouver dans le liquide un médicament donné par la voie gastrique.

Comme il y a un intérêt majeur à savoir si l'hydronéphrose est ouverte ou fermée, on peut, à l'exemple de Chauffard, injecter dans la tumeur une petite quantité de matière colorante (fuchsine), qui doit immédiatement passer dans les urines lorsque la communication avec la vessie n'est pas interrompue.

Cette expérience n'est pas toujours décisive, puisque l'hydronéphrose par

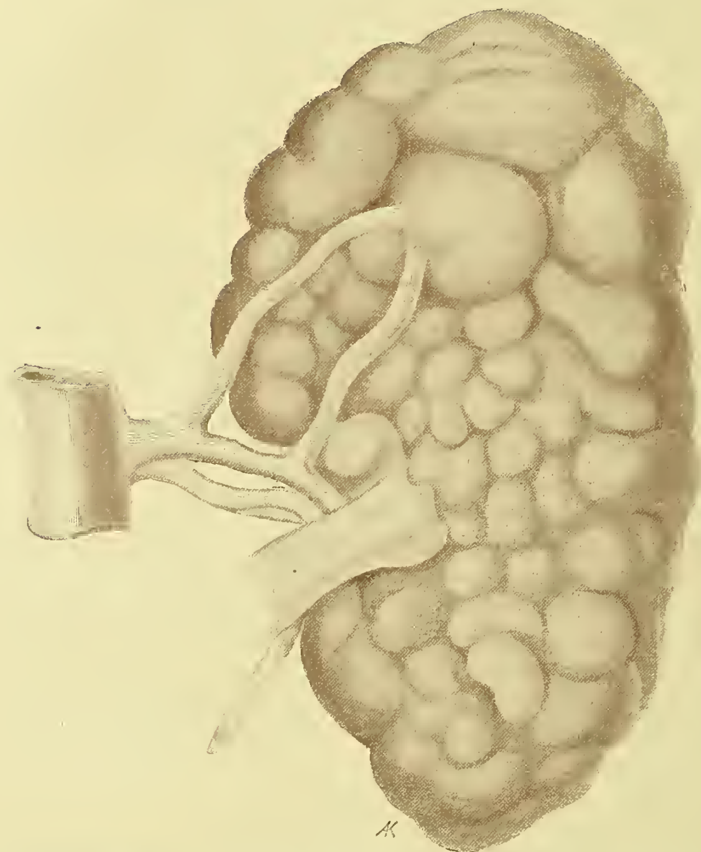


Fig. 64. — Rein gauche mamelonné et distendu dans le bassinet duquel existait un calcul, ce rein était unique : un seul uretère s'ouvrait dans la vessie.

Un grand nombre de mamelons n'étaient réellement que des hypertrophies partielles et circonscrites de la substance corticale qui, incisée suivant son épaisseur, présentait sa couleur et la consistance naturelles ; d'autres mamelons étaient indurés.

D'après Rayer. Pl. IV, fig. 6.

calcul peut se vider d'une façon intermittente, soit que le calcul forme soupape, soit que la tumeur, par son poids, détermine une coudure au niveau de la partie supérieure de l'uretère.

Mais, l'*hydronéphrose intermittente* appartient surtout à l'histoire du rein mobile. Le volume de la tumeur n'est jamais considérable, les périodes de distension sont annoncées par la rareté des urines et des coliques très douloureuses. Les malades gardent le lit, ayant fait à plusieurs reprises la remarque que les signes disparaissent parfois dans le décubitus horizontal ou à la suite

d'un massage qui a pour but de faire rentrer le rein dans sa loge et de donner accès à l'urine.

Le diagnostic se complète par la mobilité anormale de la tumeur, par les caractères du liquide obtenu par la ponction. Il est toujours acide, contient de l'urée et rappelle l'urine normale. La composition du liquide est beaucoup plus modifiée dans l'hydronéphrose simple. Malgré ces données, l'erreur a été

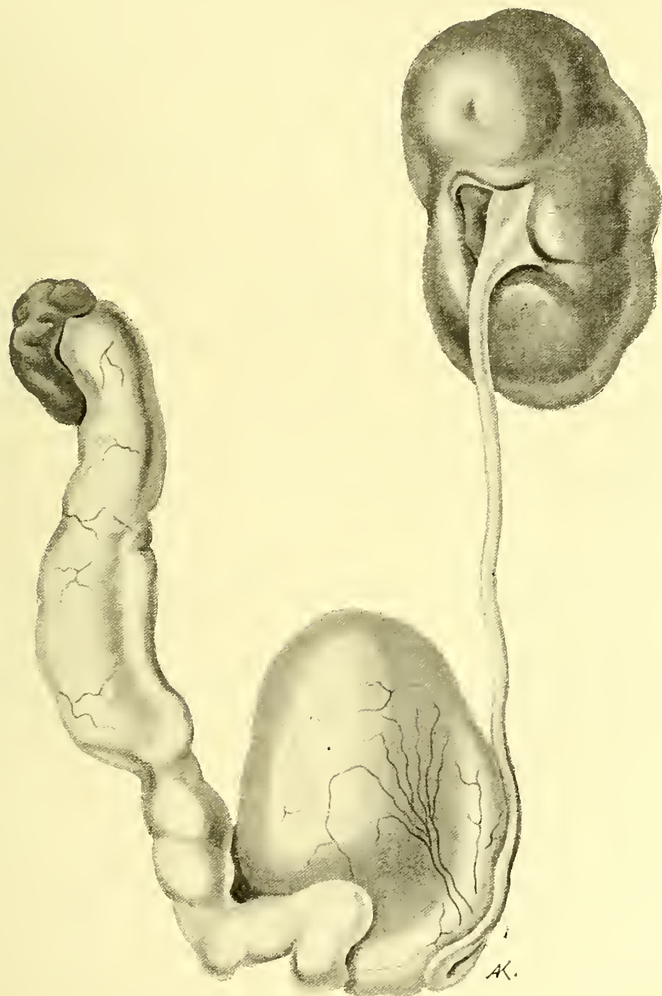


Fig. 65. — La vessie est vue par la partie postérieure (planche XXXV de l'atlas de Rayer, fig. 1). Atrophie du rein gauche d'un jeune enfant déterminée par un rétrécissement de l'embouchure de l'uretère dans la vessie ; par suite de la rétention de l'urine, l'uretère avait éprouvé une dilatation considérable. Le rein lobulé comme chez le fœtus n'était pas plus gros qu'un haricot. L'autre rein était un peu plus volumineux que le rein d'un enfant du même âge.

maintes fois commise, le rein distendu pouvant être confondu avec un kyste ovarique, même après l'ouverture de l'abdomen (Schramm).

Les hydronéphroses *traumatiques* reconnaissent toujours comme origine une violence portée sur la région lombaire. Elles ont été précédées par l'*hémato-néphrose* ou par la mobilisation du rein avec déplacement intermittent, quel-

quefois par une inflammation de l'uretère avec rétrécissement plus ou moins serré.

Lorsque l'*hydronéphrose est double*, la maladie ne peut être reconnue qu'autant que les tumeurs résultant de la dilatation des bassinets et des calices ont acquis des dimensions assez considérables pour être appréciées à la percussion des hypocondres et des lombes; ou bien au toucher lorsqu'elles débordent le bord libre des fausses côtes (Rayer). Les hydronéphroses doubles se rencontrent dans les affections utérines, dans les urétéro-pyélites doubles, mais encore sont-elles rares dans ces faits. Arnould [1] faisant la critique des observations les plus anciennes concernant les hydronéphroses consécutives aux calculs et aux tumeurs utérines, arrive à conclure que dans presque toutes il s'agit non d'hydronéphrose mais de pyonéphrose, ou tout au moins de pyélite catarrhale avec distension ; nous avons dit plus haut les réserves qu'il fallait apporter à cette manière de voir.

L'*hydronéphrose congénitale* résulte d'un vice ou d'un arrêt de développement (absence, imperforation de l'uretère, sténose par calcul, par valvule, par insertion oblique, ou abouchements anormaux de l'uretère dans la vessie); on a cité aussi l'imperforation et l'oblitération consécutives aux lésions de l'urètre.

Les *kystes simples* du rein se reconnaîtront à leur fluctuation nette, leur volume moyen et leur disposition au niveau d'une extrémité qui permet d'explorer par le palper bimanuel les parties conservées de l'organe (observation de Le Dentu).

D. — *TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DE LA LITHIASE*

1° Colique néphrétique. — Avant même que les coliques néphrétiques aient apparu, on peut être appelé à modérer les *douleurs* que fait naître sur place la présence des calculs dans le bassinet. L'opium, la morphine, agissent dans presque tous les cas, mais quelquefois les bains chauds prolongés suffisent à obtenir l'accalmie. Le Dentu dit avoir réussi avec l'antipyrine, alors que les narcotiques avaient échoué. L'usage de l'antipyrine ne devra pas être continué après les crises pour éviter l'augmentation de l'acide urique (A. Robin).

Lorsque les *coliques néphrétiques* apparaissent, la douleur est parfois si violente qu'il est impossible de la calmer. L'intolérance gastrique, s'opposant à l'ingestion des médicaments par l'estomac, on doit recourir aux lavements médicamenteux, mais, de préférence et sans délai, aux injections sous-cutanées de morphine, seule ou associée à l'atropine. Grisolle donnait l'extrait d'opium à doses très élevées variant de 20 à 40 centigrammes dans les vingt-quatre heures, suivant la susceptibilité du malade. Lorsque les crises se prolongent, on peut faciliter l'expulsion du calcul et diminuer la douleur en faisant inhaler du chloroforme à petites doses.

Si la lithiase rénale donne lieu à de trop fréquentes attaques de coliques néphrétiques, et que des complications inflammatoires soient à craindre, l'opération s'impose. Les erreurs de diagnostic étant possibles, puisqu'on a pratiqué des opérations sur des reins absolument normaux, il est indiqué de faire une

[1] E. Arnould. *Contribution à l'étude de l'hydronéphrose.* Thèse de Paris, 1881.

néphrotomie exploratrice. On ne doit pas trop attendre, car les opérations différées donnent des résultats moins satisfaisants. L'incision doit être faite sur le bord convexe du rein ; cette pratique est bien supérieure à celle qui consiste à ouvrir le bassinet, la cicatrisation se fait mieux, la perte de sang est moins considérable, les calculs sont plus faciles à dégager.

2° **Pyélite, pyélonéphrite.** — Lorsque la pyélite est catarrhale ou muco-purulente et que le liquide s'écoule sans difficulté, on doit pratiquer le lavage du rein et des voies d'excrétion par des boissons très abondantes.

On complétera ce traitement par l'usage à l'intérieur du biborate de soude à la dose de 10, 12, 15 à 17 grammes dans les vingt-quatre heures (Terrier), ou de l'acide borique (Gaucher), ou mieux encore du benzoate de soude de 4 à 6 grammes par jour à condition de ne l'employer que pendant dix à douze jours consécutifs.

Si la poche se vide mal ou d'une façon intermittente, si le liquide est toujours trouble et dépose abondamment, il faut procéder à l'exploration du rein, pratiquer la néphrotomie, *aller à la recherche des calculs*. Quand au cours de l'opération, on reconnaît que l'uretère est rétréci, ou que le rein est profondément altéré et rempli d'abcès, on doit procéder à la néphrectomie.

Pour la plupart des chirurgiens cette dernière opération doit être réservée aux seuls faits où le rein malade est notoirement insuffisant et sans guérison possible. On ne doit, en tout cas, pratiquer la néphrectomie que lorsqu'on est renseigné sur l'état du rein opposé, ce que l'on peut tenter immédiatement avec quelques chances de succès par l'incision exploratrice (Guyon), ou le catéthérisme uretéral. Autrement, il est préférable, après avoir extrait les calculs et drainé les poches purulentes, de pratiquer une fistule lombaire en attendant qu'on soit renseigné sur le fonctionnement du rein supposé normal.

3° **Hydronéphrose, anurie.** — Ce sont les mêmes considérations qui doivent guider dans le traitement de l'hydronéphrose; on doit toujours redouter en effet que l'affection ne soit bilatérale aussi; donc, avant de tenter la néphrectomie, on devra s'assurer que la poche ne peut pas être évacuée par le cathétérisme uretéral. On se rendra compte en même temps si l'uretère est ou non perméable et si le rein doit être conservé.

L'opération idéale consisterait en effet à évacuer la poche de temps à autre, mais l'expérience démontre que les vastes cavités de l'hydronéphrose s'infectent à la longue soit de bas en haut, soit par la voie sanguine (P. Bazy) et créent de redoutables complications. Il est regrettable qu'on ne puisse maintenir le rein ouvert avec quelques chances de succès, car l'observation prouve qu'aussitôt l'obstacle levé et la décompression obtenue, le liquide sécrété par le rein se rapproche de plus en plus par sa composition de l'urine normale. Le fonctionnement du rein était donc simplement suspendu.

A l'hydronéphrose et à l'*atrophie du rein* sans distension, succède quelquefois, nous l'avons vu, l'*anurie* par oblitération de l'uretère du côté opposé. En présence d'une anurie calculeuse, il ne faut pas attendre que le gravier se déplace ou soit expulsé. Le moment où l'opération est dite *de choix* correspond au cinquième jour de l'anurie ; on créera sans retard une fistule lombaire et l'on procédera à l'ablation du calcul avec ou sans uretérotomie (Legueu) [1]. Les

[1] F. Legueu. *Des calculs du rein et de l'uretère au point de vue chirurgical.* Thèse de Paris. 1891.

succès obtenus par cette méthode sont des plus nets et des plus encourageants. Desmons et Pousson [1] conseillent de ne jamais attaquer le calcul directement à cause de la difficulté qu'il y a à déterminer la place qu'il occupe. La vraie méthode consiste à donner une voie d'échappement à l'urine, en amont du point obstrué, pour dégager le rein et rétablir la sécrétion urinaire, de pratiquer en somme la néphrotomie du bord convexe jusqu'au bassinet. Comme les calculs s'arrêtent le plus souvent à l'embouchure de l'uretère ou à son extrémité supérieure, la néphrotomie deviendra souvent curative en permettant l'extraction du calcul. Les insuccès seraient dus à ce que l'on opère trop tard.

CHAPITRE XXIV

FILARIOSE RÉNALE — HÉMATOCHYLURIE

Définition. — L'*hématochylurie* est un symptôme caractérisé par l'émission d'urines renfermant les principaux éléments du chyle de la lymphe et du sang. L'urine peut être par intervalles simplement hématique ou chyleuse mais souvent elle est à la fois d'apparence laiteuse et rosée. Cette affection, aussi fréquente dans les régions tropicales que rare en Europe, est la traduction clinique des désordres provoqués par la *filaire du sang*. L'hématochylurie peut s'observer isolément ou s'accompagner d'*ascite chyleuse*, d'*adéno-lymphocèle*, *d'abcès lymphatiques*, d'*éléphantiasis* et des autres manifestations de la filariose.

Ces affections ne doivent d'ailleurs pas être confondues avec la *filariose sous-cutanée* ou *draconculose* qui est due à un parasite tout différent, la filaire de Médine.

Historique. — L'hématochylurie semble avoir été anciennement observée dans les pays où elle est endémique, mais sa véritable nature a été longtemps méconnue. C'est ainsi que les anciennes dénominations de *pyurie lactée* (Sauvages, Vieussens), *diabète laiteux*, *pyurie caséeuse* (Alibert), *galacturie*, *lacturie*, etc., correspondent à des erreurs d'interprétation.

Plus tard, les auteurs reconnurent la présence du chyle ou de la graisse dans l'urine, et Requin, le premier, employa le terme d'*urines chyleuses*. F. Martins, Pereira Rego et d'autres lui substituèrent la dénomination d'*urines graisseuses*. Bouchut, Martins Costa, Guimaraès, montrèrent que ces urines chyleuses contiennent en même temps une forte proportion d'albumine. Enfin Prout, en 1818, proposa le terme de *chylurie* que l'usage a consacré.

Cependant, l'ignorance la plus complète persista sur la nature même de la maladie jusqu'au moment où Wucherer (1866) découvrit à Bahia, dans *les urines* d'un malade atteint de chylurie, un grand nombre de petits vers filiformes

[1] Desmons et Pousson. Intervention chirurgicale dans l'anurie calculeuse. *Ann. des mal. des org. gén. urin.*, 1894. — Voir également H. Duret. Sur les calculs ramifiés du rein et les opérations qui leur conviennent. *Ann. des mal. des org. gén. ur.*, 1897.

très mobiles qui n'étaient autres, on le démontra depuis, que des embryons de filaires ou *microfilaires* (Le Dantec) (1).

Ce parasite avait d'ailleurs été vu pour la première fois trois ans auparavant par Demarquay dans un cas d'*hydrocèle chyleuse*. A partir de ce moment, les observations se multiplient et la filaire de Wucherer est successivement décrite par Lewis, Salisbury, Crevaux, P. Manson, et un très grand nombre de médecins qui étudiaient l'hématochylurie à Calcutta, aux États-Unis, à la Guadeloupe, aux Indes, en Égypte, etc.

D'abord constatées dans le liquide de l'hydrocèle et dans l'urine chyleuse, les microfilaires furent reconnues dans *le sang* par Lewis (1872).

Cependant l'étude comparative de la filariose du chien (*filaria immitis*) montrait chez cet animal le parasite adulte à côté des œufs et des embryons. Aussi soupçonnait-on chez l'homme l'existence de la filaire adulte que Bancroft découvrit à Brisbane en Australie (1876), dans un *abcès lymphatique* du bras. Cet auteur trouva dans la cavité de l'abcès un ver ayant l'apparence d'un cheveu de 8 à 10 *centimètres* de longueur. Cobbold put le déterminer comme étant la femelle ayant atteint son complet développement. Cette constatation fut confirmée ensuite par beaucoup d'auteurs, dont plusieurs, Figueira de Saboia entre autres, rencontrèrent des filaires adultes dans le cœur et le système circulatoire.

Enfin P. Manson étudia complètement l'évolution de la filaire et sa migration dans le corps des moustiques. Plus tard, il montra que toutes les filaires embryonnaires du sang (*filaria sanguinis hominis*) de Lewis ne sont pas identiques, car elles donnent en se développant plusieurs formes adultes.

En 1895, Teissier essaya de prouver l'identité des filaires embryonnaires avec les embryons d'anguillules et rapporta l'observation d'un malade de la Guyane, d'après laquelle la filariose serait une affection d'origine intestinale. Mais tout récemment P. Manson (1900), dans une série de recherches, établit que les moustiques étaient non seulement indispensables au développement des embryons, mais encore qu'ils servaient d'agents de transmission de la maladie en les inoculant directement à l'homme.

Étiologie. — L'hématochylurie est sous la dépendance immédiate de la filariose. Elle reconnaît cependant un certain nombre de causes prédisposantes et occasionnelles, d'importance secondaire.

Elle s'observe à tous les âges, elle est assez fréquente chez les enfants et les jeunes gens, comme il est facile de s'en rendre compte par les observations recueillies en France sur des malades venant de pays où la filariose est endémique; plus fréquente peut-être chez les femmes, du moins au Brésil, bien que, dit-on, la grossesse soit un obstacle à l'apparition des accès.

Les accès sont particulièrement fréquents chez les créoles, ils sont plus rares chez les nègres et les Européens. Cette heureuse disposition ne va cependant pas jusqu'à l'immunité, puisque les Européens qui séjournent dans les pays où la filariose est endémique en sont assez souvent victimes.

(1) Consulter R. Blanchard. *Zoologie médicale*, t. II. p. 41. — A. Le Dantec. *Précis de pathologie exotique*, 1900. — Lancereaux. *Anatomie pathologique*, t. I, 2e partie, p. 701. — *Ibidem*, t. II, 2e partie, p. 679. — *Clinique médicale*, 1894. — M. Font. *Revista de ciencias med. de Barcelona*, p. 73-97, 1894. — Guyot. *Arch. de méd. navale*, LVIII, p. 192, 1892, et LIX, p. 115, 1893. — P. Manson, *Tropical diseases*, 1900. — Guiart. Les moustiques. Importance de leur rôle en médecine et en hygiène. *Annales d'hygiène et de méd. légale*, novembre 1900. — R. Blanchard. Transmission de la filariose par les moustiques. *Arch. de parasitologie*, 1900.

[BRAULT.]

L'influence du climat est prépondérante. La chylurie se rencontre presque exclusivement dans les pays chauds, mais le terme d'hématurie intertropicale (Sigaud) est inexact, car la maladie s'observe jusqu'au 35e degré au nord et au sud de l'équateur.

Nous ne citerons ici que les points du globe où la filariose est endémique. Ce sont : les Indes, la Chine, le Japon, l'Indo-Chine, l'Égypte, Madagascar, Mayotte, Nossi-Bé, Maurice, la Réunion, le Gabon, la Nouvelle-Orléans, la Vera-Cruz, les Antilles, les Guyanes, le Brésil, l'Australie, les Nouvelles-Hébrides, la Nouvelle-Calédonie, Tahiti, les îles de la Sonde, et d'une façon générale presque toutes les colonies (Le Dantec).

Toutefois, la filariose aurait été observée exceptionnellement en Europe chez des sujets n'ayant jamais voyagé dans un des pays d'origine par Font à Barcelone, et par Guyot à Brest.

Causes occasionnelles. — Elles manquent dans la plupart des cas et semblent jouer un rôle secondaire dans l'apparition de la maladie. On a cependant cité des cas d'hématochylurie survenant à la suite d'un traumatisme ou d'un effort musculaire susceptible d'amener la rupture de varices lymphatiques préexistantes. Le froid a été également incriminé.

Cause déterminante. — La cause efficiente de la maladie est un parasite de l'ordre des Nématodes, la *filaria sanguinis hominis* de Lewis. Mais nous avons vu précédemment qu'en l'état actuel de la science cette dénomination ne répondait plus, ainsi qu'on le croyait autrefois, à une espèce unique de filaire, et que les travaux de P. Manson et d'autres tendaient à dissocier l'ancienne espèce de Lewis en un certain nombre de variétés.

Cette distinction repose sur quelques différences dans la structure, et aussi sur des variations dans les mœurs du parasite. On sait, en effet, depuis longtemps que la filaire est un parasite du sang, mais que sa présence dans les capillaires est intermittente. Tandis que, en examinant le sang par simple piqûre du doigt, soit à la tombée du jour, soit mieux la nuit, de 7 ou 8 heures à 11 heures du soir, par exemple, on trouve plusieurs filaires, cette recherche reste constamment infructueuse pendant le jour. La filaire est donc un parasite nocturne. Cependant, à côté de ce type, P. Manson et quelques auteurs en ont rencontré d'autres qui sont diurnes ou permanents.

Nous devons donc passer en revue ces variétés, en insistant surtout sur la *filaire nocturne*, la plus fréquente, la seule même, d'après certains auteurs, susceptible de produire l'hématochylurie et les grands accidents de la filariose.

La filaire nocturne adulte [1] habite les vaisseaux sanguins et lymphatiques de l'homme. Le mâle a la forme d'un filament blanc opalin, extrêmement fin, long de 85 millimètres, assez régulièrement cylindrique. A l'une de ses extrémités se voit l'orifice buccal, à l'autre, l'orifice anal entouré par huit paires de papilles. Sur sa face ventrale, se trouve le cloaque, communiquant avec le tube génital mâle qui est sinueux.

La femelle, plus anciennement connue (filaire de Bancroft), est longue de 88 à 155 millimètres et entourée d'une épaisse cuticule. La bouche est reliée au corps par un col allongé et rétréci; la queue est effilée. L'anus s'ouvre sur la face ventrale. En avant de lui, près de l'extrémité antérieure, se trouve la vulve. Le

[1] Consulter pour plus de détails la *Zoologie médicale de R. Blanchard.*

corps est en grande partie comblé par deux ovaires, longs et flexueux, bourrés d'œufs et d'embryons.

La femelle est donc à la fois *vivipare* et *ovipare*, Elle jette dans la circulation un nombre incalculable d'œufs et d'embryons qui lèsent les organes et produisent, entre autres désordres, l'hématochylurie.

On constate la présence des embryons la nuit dans les vaisseaux périphériques : une simple piqûre au doigt en ramène plusieurs. Il suffit pour les voir d'examiner à un faible grossissement une goutte de sang sous lamelle. Après quelques minutes, les mouvements, d'abord très rapides des filaires se ralentissent, et on peut les examiner à loisir. Elles se présentent alors sous forme d'anguilles minuscules, à extrémités arrondies, et longues de 300 μ environ. Elles ont en général 7 μ de large et sont entourées *d'une gaine protectrice.*

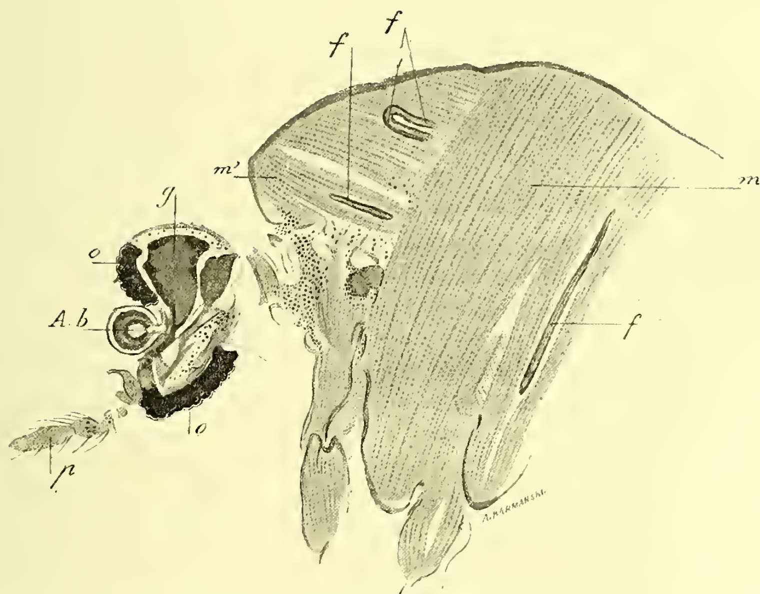


Fig. 66. — Coupe de l'avant-corps d'un *culex ciliaris* comprenant la tête et la partie antérieure du thorax, 11 jours 3/4 après la piqûre (grossissement 45 diamètres).

Ab, article basilaire de l'antenne; *oo*, œil à facettes.

p, palpe maxillaire; *g*, ganglion cérébroïde; *m*, *m'*, coupe des muscles du thorax.

f, *f*, *f*, embryons de filaires (*filaria nocturna*) occupant les interstices des faisceaux musculaires. L'un de ces embryons est recourbé en anse (d'après une préparation de C. Low) [1].

La migration nocturne de ces embryons semble être surtout en rapport avec le sommeil, car en faisant varier les heures de veille, on a pu faire varier l'heure d'apparition des parasites dans les vaisseaux périphériques. Il est probable que pendant le jour et pendant la veille, les filaires se retirent dans les gros vaisseaux du thorax et de l'abdomen, ainsi qu'on a pu le constater pour la filaire du chien (*filaria immitis*).

Du sang, les embryons passent facilement dans l'urine, les larmes et les humeurs de l'organisme. On les retrouve dans les épanchements chyliformes de la plèvre, du péritoine et des séreuses. Mais tant qu'ils restent dans l'organisme de l'homme, il leur est impossible d'évoluer vers l'état adulte.

[1] Les trois figures concernant la filariose ont été dessinées d'après les préparations de C. Low faisant partie de la collection de R. Blanchard.

Il est indispensable pour cela qu'ils passent dans le corps du moustique (P. Manson). La migration nocturne des filaires vers les vaisseaux superficiels favorise ce passage. L'insecte pique profondément la peau et se gorge de sang, absorbant une assez grande quantité d'embryons.

Toutes les variétés de moustiques ne sont pas susceptibles de transporter la filaire. Trois ou quatre espèces seulement, appartenant aux genres *Culex* et *Anopheles*, très communs dans les pays chauds, remplissent les conditions voulues, et encore la femelle seule est-elle munie d'un appareil buccal suffisamment puissant pour percer la peau et aspirer les embryons.

Quoi qu'il en soit, on acceptait, il y a quelques années encore, que, quelques minutes après la piqûre, le moustique gorgé de sang, allait se fixer au voisinage d'une eau dormante où il pondait ses œufs, arrivés à maturité, c'est-à-dire au bout de quinze jours à trois semaines, et mourait à la surface de l'eau. Pendant ce temps les embryons de filaire se développaient dans son intestin, puis dans les muscles thoraciques, et se trouvaient bientôt libres.

On a cru pendant longtemps que les embryons, arrivés à cet état et mis en liberté après la mort du moustique, étaient avalés par l'homme avec l'eau de boisson, insuffisamment filtrée. Les embryons ainsi introduits dans l'intestin y subiraient une dernière transformation, d'ailleurs mal connue, on les retrouverait peu après à l'état adulte dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques.

Tout récemment, P. Manson, mai 1900, dans une série de recherches, a montré que le mode de transmission de la filaire à l'homme n'avait pas lieu par les voies digestives, et que sa pénétration dans les vaisseaux périphériques était directe.

Les embryons ne restent, en effet, que peu de temps dans l'intestin du moustique. Ils passent dans les masses musculaires du thorax, s'y développent, puis dans les glandes salivaires et dans la trompe. Une simple piqûre du moustique suffit dès lors à inoculer à l'homme un ou plusieurs embryons déjà transformés en larves.

C'est environ vers le 20e jour, ainsi que cela résulte des recherches expérimentales de L. Bancroft, P. Manson et G. Low que les larves quittent la partie antérieure du prothorax, franchissent le pédoncule céphalo-thoracique, s'accumulent dans la tête au-dessous de la bouche et pénètrent dans la trompe. Ces auteurs acceptent donc que les moustiques, avant d'aller mourir aux bords des marais et des étangs, puissent piquer l'homme plusieurs fois avec chance de l'inoculer.

On sait que la malaria semble se propager d'une manière absolument identique. Les sporozoïtes, puisés dans le sang d'un malade par les *anophèles*, sont ensuite inoculés à l'homme sain par la piqûre de ces mêmes moustiques. Il est à présumer que d'autres maladies contagieuses et épidémiques, comme le choléra et la fièvre jaune, se propagent aussi d'une façon analogue, le rôle des moustiques dans la dissémination des maladies contagieuses devenant de jour en jour plus important.

Autres variétés de filaires. — Elles sont beaucoup moins communes que les précédentes et encore insuffisamment étudiées. Aussi nous contenterons-nous de les signaler. P. Manson en décrit cinq variétés :

1° *Filaire diurne* (*filaria diurna. Manson*). On n'en connaît que le stade embryonnaire. Elle a été observée dans le sang des nègres de la région du Niger, le jour seulement, et ne serait pas pathogène. Sa forme est très analogue à celle de la filaire.

2° *Filaire permanente* (*filaria perstans; Manson*). On n'en connaît également que le stade embryonnaire. Elle est un peu moins longue que la précédente, et dépourvue de gaine. On l'observe à toute heure, jour et nuit, dans le sang des indigènes de la côte occidentale d'Afrique.

3° *Filaire de Demarquay* (*filaria Demarquayi; Manson*). — Elle s'observe aussi bien le jour que la nuit. Sa forme embryonnaire, la seule décrite, serait moitié moins longue que la filaire nocturne.

4° *Filaire d'Ozzard.* — C'est une forme permanente, diurne et nocturne. L'embryon se distinguerait de la filaire ordinaire par la forme de la queue qui est tantôt effilée, tantôt tronquée. La forme adulte, décrite récemment par Daniels, mesurerait 7 centimètres et demi de longueur, et serait encore plus fine que la filaire ordinaire ayant moins de 7 μ d'épaisseur.

5° *Filaire de Magalhães* (*filaria Magalhãesi; Blanchard*). — La forme adulte seule est décrite. Le mâle a 8cm; 3 de long, et la femelle 15 cm; 5 de long sur 7 μ. On n'en connaît pas le stade embryonnaire. Il est d'ailleurs possible que cette filaire représente le stade adulte de la filaire de Demarquay ou de celle d'Ozzard.

6° *Filaria volvulus* (Leuckart). — Elle s'observe dans la partie occidentale de l'Afrique, elle vit dans les vaisseaux lymphatiques de la peau, et s'y trouve à l'état adulte; elle n'a été encore observée que deux fois (¹).

Il faut probablement ajouter à cette liste, d'après R. Blanchard (²), la *filaria loa* (Guyot), qui vit dans l'orbite et le tissu conjonctif sous-cutané.

Anatomie pathologique et pathogénie. — Les lésions causées par la filaire au niveau des reins sont encore mal connues parce que la maladie est très rarement mortelle, et que, vraisemblablement, les lésions ont peu d'importance.

Mais on trouve signalée dans les quelques cas qui ont été décrits une distension énorme des lymphatiques abdominaux et des chylifères. Dans une observation de Stephen Mackensie, cité par Le Dantec, le canal thoracique était dilaté jusqu'à une hauteur de 12 centimètres au-dessus du diaphragme et il existait de nombreux calculs dans les lymphatiques du rein.

Les mêmes lésions ont été signalées par Ponfick et Manson.

Bien que mal étudiées, les lésions anatomiques précédentes nous permettent de concevoir la pathogénie de l'hématochylurie. Dans tous les cas observés, la lésion dominante était la distension excessive et la transformation variqueuse des lymphatiques thoraciques et abdominaux consécutive la plupart du temps ainsi que nous le savons aux énormes dilatations lymphatiques occupant les aines ou le scrotum. Il est donc vraisemblable que sous l'influence d'un choc, d'un traumatisme ou d'un effort, peut-être même sous l'influence d'un excès de pression dans le système lymphatique, une varice lymphatique ait pu se rompre au niveau du rein ou de la vessie et déterminer un écoulement à la fois sanguin et chyleux.

Toutefois il est probable que cette altération n'est pas la seule qui puisse se produire, et, dans certains cas, on peut admettre que la filaire elle-même ou des embryons déterminent la rupture des capillaires au niveau du rein et de la

(¹) Labadie-Lagrave et M. Deguy. Un cas de filaria volvulus. *Arch. de parasit.*, 1899.
(²) R. Blanchard. Nouveau cas de filaria loa. *Arch. des parasit.*, 1899.

[BRAULT]

vessie, comme cela se produit au niveau de la plèvre, du péritoine ou de la vaginale.

En effet, en remontant le cours de la lymphe les embryons gagnent de proche en proche, par la voie ganglionnaire ascendante, le canal thoracique et la grande circulation. Peut-être aussi, pénètrent-ils directement dans les vaisseaux sanguins des ganglions et des troncs lymphatiques.

Symptômes. — L'hématochylurie procède par accès survenant d'habitude en pleine santé et débute par l'émission d'urines chyleuses.

Cependant on a noté quelques prodromes, d'ailleurs très variables. C'est ainsi que l'accès peut être précédé d'un malaise général, de troubles digestifs ou intestinaux (diarrhée) avec sensation de soif excessive. Parfois il est précédé de crises douloureuses au niveau de la région lombaire. Ces douleurs peuvent s'irradier vers l'hypogastre et les testicules, et rappeler les coliques néphrétiques dont elles paraissent d'ailleurs n'être qu'une modalité puisque les malades éliminent des caillots. Ces prodromes, lorsqu'ils existent, sont de peu de durée, enfin l'accès éclate.



Fig. 67. — Embryons de filaires (*filaria nocturna*) provenant d'un *lymph-scrotum*, dessiné d'après une préparation de C. Low (grossissement de 180 diamètres).

Sur ce dessin, de même que sur la figure 67 les embryons de filaires sont indiqués par un contour net. On ne voit pas la gaine formant d habitude autour du parasite une enveloppe transparente appréciable au microscope par l'abaissement ou le relèvement de la vis micrométrique.

Le liquide contient un grand nombre de petites granulations peut-être graisseuses.

Il se caractérise par l'émission d'urines d'abord sanguinolentes, puis chyleuses, les urines sont plus rarement chyleuses d'emblée. Souvent l'émission des urines pathologiques est intermittente. Les urines du matin sont chlyceuses par exemple et redeviennent limpides dans la journée. Le même phénomène se reproduit périodiquement, avec une régularité plus ou moins nette, selon les cas; puis tout rentre dans l'ordre et l'accès est terminé. La guérison peut être définitive. Mais ordinairement, les accès reviennent par séries, à intervalles de quelques semaines ou de quelques mois et la guérison ne devient complète qu'après un nombre variable d'années.

La durée des accès hématochyluriques varie de quelques heures à plusieurs semaines. Ils disparaissent habituellement tout à coup comme ils étaient apparus. Certains accès de courte durée restent au stade hématurique et l'urine ne devient jamais franchement chyleuse; d'autres débutent, au contraire, par une hématurie insignifiante et se prolongent indéfiniment sous forme de chylurie pure.

La miction n'est nullement douloureuse pendant l'accès et ne diffère en rien de ce qu'elle est à l'état normal. Quelquefois cependant on a noté des douleurs au moment de l'émission de caillots fibrineux.

L'alimentation a peu d'influence sur la marche des accidents. Mais, la fatigue,

les émotions, le surmenage sont susceptibles de les prolonger ou de les aggraver.

L'accès hématochylurique se produit souvent sans modification de l'état général. C'est à peine si l'on observe un peu de malaise, de l'anorexie ou quelques vomissements. La fièvre fait défaut, même dans les accès intenses, l'état général se modifie à la longue, lorsque la maladie a duré longtemps. On constate alors de l'amaigrissement, de l'anémie, de la lassitude avec une indifférence marquée aussi bien pour le travail que pour les distractions, tous symptômes accusant un certain degré d'épuisement de l'organisme, mais il est exceptionnel que ces troubles deviennent assez graves pour mettre les jours du malade en danger.

Examen des urines. — Les urines sont très caractéristiques pendant l'accès.

Leur couleur varie du rouge vif au blanc laiteux en apparence le plus pur. Cependant, même dans ce dernier cas, elles renferment des hématies en petite quantité. Leur odeur est faible, spéciale, comparée à celle du lait ou de la graisse. Leur réaction est neutre ou alcaline suivant la quantité de sang qu'elles renferment.

L'urine, abandonnée à l'air, se coagule en même temps qu'un dépôt blanchâtre ou sanguinolent se forme au fond du vase. La surface est recouverte d'une pellicule crémeuse, caractéristique.

La coagulation est rapide et peut se faire même dans la vessie. On trouve alors dans l'urine un certain nombre de petits flocons au moment même où elle est émise, il en peut résulter d'ailleurs une certaine difficulté dans l'émission, allant parfois jusqu'à la rétention.



Fig. 68. — Embryons de filaires (*filaria nocturna*) dans le sang (grossissement de 180 diamètres), dessiné d'après une préparation de C. Low.

Lorsqu'on examine une goutte de sang à l'état frais on voit les embryons des filaires animés d'un mouvement extrêmement rapide. Les globules rouges sont projetés avec force dans toutes les directions.

L'urine renferme toujours une proportion considérable de *matières grasses* et d'albumine, son aspect chyleux tient à la présence d'une *multitude de gouttelettes graisseuses*, tellement fines qu'elles traversent un filtre ordinaire (Le Dantec). En la laissant plusieurs heures au contact de l'éther ou du chloroforme et en agitant fréquemment, on peut la débarrasser de la graisse qu'elle contient, elle donne constamment les réactions de l'albumine qui s'y trouve en proportion assez élevée. Elle renferme en outre de la fibrine et de l'acide benzoïque (Bouchardat).

Les urines hématochyluriques sont pauvres en urée. On y trouverait rarement du sucre, détail d'autant plus important à relever que la glucose existe à l'état normal dans la lymphe, mais cette question de la glycosurie des urines chyleuses est encore inachevée.

Au microscope, l'urine montre toujours des hématies en proportion variable, des leucocytes, la plupart chargés de graisse, des corpuscules graisseux très fins et souvent aussi une quantité énorme de cylindres fibrineux (Wucherer).

Il est possible d'y rencontrer des filaires, mais beaucoup moins fréquemment que dans le sang.

La *marche* de la maladie est essentiellement capricieuse et variable, et sa durée impossible à prévoir. La guérison définitive peut survenir après un seul accès; l'affection peut, au contraire, passer à l'état chronique et durer 20, 30, et même 50 ans, les accès étant séparés par des intervalles de plus d'une année.

Complications. — La plus fréquente et la plus grave est la tuberculose pulmonaire dont l'apparition est favorisée par la cachexie. On a noté aussi la congestion rénale, les coliques néphrétiques ou l'oblitération de l'uretère par des caillots fibrineux.

La glycosurie est une complication toujours grave.

Enfin l'hématochylurie peut se compliquer des autres manifestations de la filariose sur lesquelles il est inutile d'insister ici. Nous rappellerons simplement le danger des opérations sur les adéno-lymphocèles et les varices lymphatiques déjà signalé dans les observations de Demarquay et Nélaton.

Le *pronostic* est en général assez bénin, il ne devient grave que par la fréquence ou la durée des accès, ou encore par les complications qui peuvent survenir.

Diagnostic. — Le diagnostic de l'hématochylurie est évident dans un grand nombre de cas. Il repose sur l'aspect caractéristique de l'urine, les antécédents du malade, la marche des accidents. Il doit néanmoins être confirmé par la recherche de la filaire, puisque celle-ci se rencontre dans le sang et dans l'urine.

Pour la trouver, nous avons vu qu'il suffit de faire une piqûre au doigt le soir ou la nuit, de prélever une goutte de sang sur lame, de recouvrir d'une lamelle et d'examiner au microscope à un faible grossissement. En répétant l'opération un certain nombre de fois, on est à peu près certain de trouver un ou plusieurs embryons.

La recherche dans les urines demande un peu plus de précautions.

On doit procéder par filtration, surtout lorsqu'elles sont très abondantes: les embryons étant trop volumineux pour passer à travers le filtre, on est sûr de les trouver réunis dans les trois ou quatre gouttes du liquide épais qui reste à la surface (Le Dantec [1]).

Au début de l'accès, quand les urines sont franchement rouges, on ne confondra pas l'hématochylurie avec les hématuries de la lithiase, de la tuberculose, des tumeurs du rein ou de la vessie, autant de causes qu'il suffit de signaler pour éviter l'erreur. L'histoire des malades est toujours des plus nettes. Les renseignements qu'ils donnent sur leur genre de vie et le séjour qu'ils ont fait dans les pays chauds, permettent d'arriver rapidement à reconnaître l'origine et la nature de la maladie.

Le diagnostic avec l'*hémoglobinurie* d'origine palustre repose principalement sur l'examen des urines qui, en ce cas, ne renferment pas d'hématies, ainsi que sur l'existence de la fièvre, sur l'état de la rate et les phénomènes qui ont

(1) LE DANTEC. *Précis de pathologie exotique*, p. 746.

accompagné les accès antérieurs, l'hémoglobinurie palustre survenant ainsi que nous l'avons dit chez les paludéens chroniques.

L'*hématurie d'Égypte*, due à la *Bilharzia hæmatobia*, précédée de douleurs et de signes de cystite, se produit à la fin de la miction. Elle s'accompagne souvent d'une douleur soudaine, aiguë, presque déchirante lorsque le sang est rendu sous forme de caillots. Enfin l'absence de filaire dans le sang, et la présence des œufs si caractéristiques de la Bilharzia confirmeront le diagnostic.

L'urine chyleuse ne devra pas être confondue avec les urines troubles et jaunâtres chargées d'urates et de phosphates. On sait, d'autre part, que les phosphates se dissolvent par l'acide acétique, et les urates par la chaleur. Quant aux *urines purulentes*, elles ne se prennent en caillot que sous l'influence de l'ammoniaque, ne présentent pas de pellicule crémeuse à la surface et contiennent un dépôt de lymphocytes très abondant.

La *lipurie* (urines grasses) et l'*élaiurie* (urines huileuses) seront faciles à reconnaître, la première par l'existence de grosses gouttelettes graisseuses, la seconde par la présence d'une couche d'huile à leur surface. Elles s'observent exceptionnellement.

Il faudra songer enfin à la possibilité d'une supercherie, les malades ayant ajouté du lait ou des matières grasses plus ou moins émulsionnées à leurs urines. Il suffit de signaler la fraude pour la reconnaître.

Traitement. — Il consiste à combattre les accès et à en prévenir le retour. On ne peut songer à aller à la recherche des filaires adultes presque toujours cachées dans les parties profondes du système lymphatique ganglionnaire. Ce serait cependant le seul moyen d'arrêter la multiplication des milliers d'embryons lancés à tout instant dans le système circulatoire. Lors même que les adéno-lymphocèles et les varices lymphatiques sont apparentes, il est dangereux d'y toucher, car souvent l'érysipèle et l'infection purulente surviennent à la suite d'une intervention.

Contre l'accès hématochylurique, on doit tout d'abord prescrire le repos au lit. On peut y joindre la compression abdominale qui semble modérer l'écoulement lymphorragique.

On a recommandé l'usage interne des hémostatiques et de quelques antiseptiques : le perchlorure de fer, le tanin, l'essence de térébenthine, le thymol, l'acide benzoïque, etc. Les résultats ont été variables. Le bleu de méthylène, d'après Flint, serait plus efficace, et ferait disparaître rapidement les embryons de l'urine. Les préparations iodées et iodurées paraissent avoir une action favorable dans certains cas.

Enfin on préviendra le retour des accès en engageant les malades à vivre pendant plusieurs mois dans un pays tempéré. C'est le seul moyen d'éviter les rechutes, si fréquentes dans cette maladie et d'obtenir la guérison.

La prophylaxie de la filariose est basée sur son étiologie probable, elle consistera dans l'emploi de moustiquaires, ou dans l'application de pommades antiseptiques sur les parties découvertes. De fréquents lavages avec une infusion amère de quassia amara pourraient suffire à écarter les moustiques.

CHAPITRE XXV

MALADIE D'ADDISON

La *maladie d'Addison* est une affection qui se caractérise par l'apparition de troubles gastro-intestinaux, de douleurs à siège variable, d'une pigmentation de la peau et de certaines muqueuses (mélanodermie), tous symptômes accompagnés, précédés ou suivis d'un état d'asthénie progressive, se terminant parfois d'une façon brusque. Ces troubles paraissent résulter à la fois des lésions du sympathique abdominal, et des altérations des capsules surrénales dont les fonctions seraient abolies.

Avant le mémoire fondamental d'Addison « *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules* », 1855, on ne trouve dans la littérature médicale aucune observation pouvant se rapporter à la forme clinique que le médecin anglais a le premier distinguée dans le groupe des anémies graves.

Les onze faits qui constituent la base de son travail se répartissent sur des altérations si variées qu'on ne peut en tirer de conclusion relative à la nature de la maladie. Dans *trois cas* les lésions sont à peine indiquées, dans *deux*, Addison signale des *infiltrations tuberculeuses bilatérales*, dans *un autre* les capsules sont trouvées converties en une *masse strumeuse*.

L'*atrophie simple* est signalée dans une des observations; dans les *quatre dernières*, des *noyaux cancéreux* se rencontrent dans les glandes; *une seule fois* la dégénérescence existait des deux côtés : le cancer primitif occupait l'utérus, le sein, le pylore et le poumon.

L'année suivante, Addison publie une nouvelle observation dans laquelle les capsules surrénales paraissaient indemnes, mais les *ganglions semi-lunaires* étaient atteints.

Peu de temps après la publication de ce mémoire, Hutchinson avait réuni vingt-cinq observations de *peau bronzée*, « bronzed-skin », coïncidant avec des lésions diverses des capsules. Burrows, Gull, Bakewell, Thomson, Rowe, Farre, Peacock, ajoutèrent de nouveaux faits.

En France, Trousseau, Gromier (de Lyon), Féréol, Besnier, Malherbe publièrent des observations analogues où les lésions tuberculeuses sont le plus fréquemment indiquées.

Les travaux de Mettenheimer, de Mingoni, de Banking, Taylor, Monro confirment les résultats obtenus. Les thèses de Chatelain, Laguille, les revues de Lasègue, de Tholozan, de Danner, la dissertation inaugurale de Martineau (1864) par l'analyse et la critique de toutes les observations publiées jusqu'alors, établissent la relation qui existe entre les altérations des capsules surrénales et la cachexie bronzée. Tous les documents épars dans les revues et les recueils périodiques sont bientôt réunis dans les articles de Jaccoud et de Ball.

De leur côté, Duclos (de Tours), Brown-Séquard, Philippeaux, Gratiolet, Harley, Vulpian, Mattei de Sienne, Schiff étudient l'anatomie et la physiologie

des capsules en vue d'éclairer la pathogénie de cette singulière affection.

Brown-Séquard en particulier, 1856, démontre expérimentalement que l'*ablation des capsules* entraîne la mort. Il crut pouvoir en conclure que les glandes surrénales étaient chargées de s'opposer à l'accumulation *du pigment* soit dans le sang, soit dans les organes.

La publication de certains faits où la *méladonermie* fut absente alors que les capsules étaient malades, ou devint manifeste, sans que les capsules fussent atteintes, montra l'insuffisance de cette théorie.

Aussi Schmidt, Mattei, Martineau, Jaccoud attribuèrent aux lésions nerveuses le rôle principal. Leidig, Kölliker, Virchow, s'appuyant sur l'histologie pour affirmer que la capsule surrénale est un organe *de nature* et *de fonction nerveuses*, donnèrent un solide appui à cette manière de voir. Lancereaux, Alezais et Arnaud, Raymond, Brault, von Kahlden, Kalindero et Babes se rallièrent à cette théorie.

Mais, les expériences nouvelles de Brown-Séquard sur la *sécrétion interne* des glandes, les travaux ultérieurs de d'Arsonval, Abelous et Langlois, Charrin, Albanese, Boinet, laissent supposer que plusieurs des symptômes présentés par les addisoniens relèvent d'une intoxication; d'autre part, Pettit dans sa thèse affirme, en s'appuyant sur l'embryologie et l'anatomie comparée, la nature glandulaire des capsules surrénales.

Dans l'impossibilité où nous sommes actuellement de décider si l'une de ces théories peut être acceptée à l'exclusion de l'autre, il est permis de supposer que, très probablement, chacune tient une part de vérité et que, si l'*intoxication* par défaut de sécrétion glandulaire doit être mise au premier rang (Chauffard [1], Sergent et Bernard) [2], les troubles nerveux sympathiques relèvent d'une altération de la fonction nerveuse cœliaque et intra-capsulaire.

Étiologie. — La maladie d'Addison est surtout une affection de l'âge moyen. Elle est assez rare chez l'enfant; la proportion des cas signalés comparativement à ceux de l'adulte est d'environ 1 pour 20, le maximum de fréquence oscille autour de 14 ans. Elle a été exceptionnellement signalée chez le nouveau-né, une observation de Thompson concerne un enfant de 7 jours. Les *hommes* sont plus particulièrement atteints.

On a cru pouvoir faire intervenir certaines conditions prédisposantes : les traumatismes antérieurs, les commotions morales ont été relevés dans les antécédents de quelques malades.

Il ne faut attacher qu'une importance relative à l'influence des climats, car la plus grande proportion de faits relevés en Angleterre tient sans doute à ce que l'affection fut d'abord étudiée par les médecins anglais.

De toutes les maladies susceptibles de donner naissance au symdrome addisonien, la *tuberculose* est assurément la plus fréquente.

Elle peut être primitive, mais le plus souvent elle est secondaire et ne constitue que la localisation curieuse par sa disposition symétrique d'une infection de même nature ayant atteint l'appareil pulmonaire, le tube digestif, l'appareil génital (Raymond, Lejars, Auvray) ou les os : mal de Pott.

Les *affections cancéreuses* viennent ensuite; elles aussi peuvent être primi-

[1] A. Chauffard. L'intoxication addisonienne. *Sem. méd.*, 1894.
[2] E. Sergent et L. Bernard. Syndrome capsulaire. *Arch. gén. de méd.*, 1899. et *Congr. de méd. Paris*, 1900.

tives ou secondaires. Enfin, on a signalé des observations de maladie d'Addison dues à des *lésions syphilitiques* des capsules surrénales (Birch-Hirschfeld, Andrew, Gaucher, Chiperovitch), à un *lymphadénome* (Raymond), au *mycosis fongoïde* (Richl).

On a quelquefois trouvé chez l'enfant des hémorragies surrénales. Sans vouloir rien présumer sur leur mode de production et sur leur nature infectieuse probable, il faut cependant rappeler qu'il a été possible de les reproduire expérimentalement chez les animaux avec les microbes pathogènes ou leurs toxines : c'est ce qu'ont obtenu avec le bacille de Loëffler (Roux et Yersin), avec le pyocyanique (Charrin, Langlois), avec le pneumo-bacille (Roger), avec la toxine pyocyanique (Pettit), avec la toxine tétanique et les infections diphtéritique, charbonneuse, pneumo-bacillaire (Oppenheim et Loeper) [1].

Symptômes. — Les débuts de l'affection passent souvent inaperçus. C'est en général sans prodromes, d'une façon insensible, insidieuse, que les patients ressentent un *affaiblissement progressif*, une *lassitude extrême*, nullement expliquée par leur genre de vie ; les ouvrages les moins pénibles amènent une sorte d'anéantissement dont on recherche vainement la cause. Sans être encore ébranlée, la santé paraît moins bonne, la face est pâle, l'appétit diminué, indifférent, parfois anéanti. L'amaigrissement survient et bientôt se trouve constituée la forme franchement *asthénique* de la maladie.

En même temps que ces phénomènes et parfois avant eux, se produisent des *douleurs* occupant l'épigastre, les parois thoraciques, les membres, les flancs, les lombes, le sommet de la tête. Des nausées et même des vomissements les accompagnent, offrant dès le début le type matutinal qui les caractérise.

Cependant, on n'observe pas en général de changement de couleur du côté de la peau. En tout cas, si la *mélanodermie* apparaît de bonne heure, elle est encore peu développée et reste sans signification précise pour le malade. A ce moment, la maladie n'est pas encore dépistée, l'ensemble se rapportant tout aussi bien aux premières phases d'une anémie ou d'une tuberculose commençante.

Bientôt elle entre dans sa période d'état. L'*asthénie* déjà signalée comme symptôme initial se caractérise. Quoique conscient de tout ce qui se passe autour de lui, le malade reste dans son lit, enfoui sous ses couvertures, tantôt allongé, quelquefois replié sur lui-même dans un état d'apathie tout à fait caractéristique. Il semble craindre la fatigue, aussi évite-t-il tout mouvement, ne répond aux questions qui lui sont adressées que s'il y est provoqué à plusieurs reprises; les paroles sont lentement prononcées, chaque mot nécessitant un effort.

De temps à autre, soit après un exercice ou un effort prolongés, soit sans cause appréciable, les malades restent affaissés, comme plongés dans un demi-sommeil. On arrive difficilement à les alimenter, tellement ils ont l'appréhension du moindre mouvement, bientôt suivi d'une lassitude que rien ne peut leur faire surmonter. D'un malade à l'autre, ce symptôme, considéré par Lasègue et Ball comme le caractère essentiel de la maladie d'Addison, est sujet à de nombreuses variations, mais il ne manque presque jamais; en tous cas, il

[1] OPPENHEIM et LOEPER. Lésion des capsules surrénales dans quelques infections expérimentales aiguës. *Arch. de méd. exp.*, 1901.

est moins sujet à faire défaut que les douleurs, les vomissements et la coloration bronzée.

Cet amoindrissement de l'activité physique et morale marche de pair avec des troubles assez vagues tout d'abord de la santé générale. Mangeant peu, ne prenant aucun exercice, les malades s'amaigrissent sans que cependant, à aucun moment de l'affection, ils présentent le degré d'émaciation auquel les maladies chroniques et la plupart des cachexies donnent habituellement lieu. Pendant de longs mois, on peut n'observer qu'un certain degré d'indifférence et d'alanguissement, toute trace d'énergie ne disparaissant que dans les jours qui précèdent la mort. Mais, quels que soient l'état de faiblesse des malades, et le degré de l'asthénie, les membres peuvent exécuter des mouvements limités : c'est là un fait d'une grande valeur, la *paralysie n'existe jamais ou presque jamais* (Martineau)(¹).

Les *troubles gastro-intestinaux* qui peuvent apparaître dès le début de la maladie contribuent pour leur part à l'affaiblissement progressif. Ils sont toutefois plus significatifs par leur allure qu'inquiétants par leur intensité. Ces troubles sont surtout caractérisés par des *vomissements* qui surviennent sans prodromes, ordinairement le matin, avant tout travail ou peu de temps après le lever, aussi se rapprochent-ils des vomituritions pituiteuses des alcooliques. Les matières rejetées sont en effet toujours muqueuses, filantes, d'une transparence parfaite, incolores, ou bien dans quelques cas colorées par la bile (Guermonprez)(²). Les vomissements se répètent et se rapprochent à mesure que la maladie s'aggrave : d'abord matutinaux, on les voit apparaître après les repas, sans que rien d'ailleurs puisse les expliquer. Ils deviennent opiniâtres et incessants surtout à l'époque où les malades ont perdu l'appétit et éprouvent un dégoût insurmontable pour toute alimentation solide. La constipation est la règle, la diarrhée s'observe très rarement.

Pendant cette période, quelquefois beaucoup plus tôt, les malades ressentent des *douleurs* sur lesquelles tous les observateurs ont attiré l'attention ; bien que fréquentes, elles peuvent manquer. Leur siège est très variable, le plus souvent *lombaires*, elles peuvent occuper l'épigastre, l'hypocondre, une épaule ou tout autre point du corps.

Les douleurs lombaires et celles de l'épigastre sont fréquemment associées ; celles de l'hypocondre sont souvent limitées à un point précis qui correspond à l'extrémité antérieure de la douzième côte (Martineau). Tantôt continues, vives, exacerbantes, tantôt irrégulières dans leur apparition, sourdes, peu intenses, elles sont presque toujours fixes et s'irradient rarement : la pression ne les augmente pas, mais les mouvements les exaspèrent.

La *mélanodermie* constitue le symptôme non le plus important, mais le plus curieux de cette singulière affection. Par exception, nous l'avons dit, c'est la première manifestation apparente de la maladie : dans une observation de Martineau elle précéda de quinze mois les autres accidents. A peine sensible dans les premières phases du mal, elle passe inaperçue, puis prend plus d'importance et devient identique à celle du mulâtre ou du nègre : c'est une teinte brunâtre rappelant la couleur sépia, noyer foncé.

(¹) L. Martineau. *De la maladie d'Addison.* Thèse de Paris, 1864.
(²) O. Guermonprez. *Contribution à l'étude de la maladie bronzée d'Addison.* Thèse de Paris. 1875.

Elle peut être générale ou partielle ; dans ce cas, on la remarque surtout dans les régions où la peau présente le moins d'épaisseur. C'est ainsi qu'on la rencontre au visage, à la partie antérieure du tronc et de l'abdomen, à la face interne des membres, sur le scrotum et le fourreau de la verge ; quand elle est générale, elle est toujours plus accusée dans ces points. On remarquera que les régions où le pigment se dépose en plus grande quantité sont d'une part les régions découvertes, exposées au contact de l'air et de la lumière comme le col et la face dorsale des mains, en second lieu toutes les parties du tégument où le pigment se rencontre abondamment à l'état normal (mamelon, scrotum, pourtour de l'ombilic, région inguinale et pubienne). De même toutes les causes d'irritation cutanée exagèrent l'hyperproduction du pigment : plaies suppurées, furoncles, brûlures, vésicatoire.

Tenant compte de cette particularité, on peut faire apparaître la pigmentation cutanée chez des malades soupçonnés d'être atteints de maladie d'Addison alors que le diagnostic est en suspens. Par l'application de cataplasmes légèrement sinapisés, Jacquet [1] et Trémolières ont obtenu des zones de pigmentation dans toutes les régions où l'excitation avait été produite.

Guermonprez compare l'évolution de la mélanodermie dans la maladie d'Addison à la façon dont s'effectue la *pigmentation chez le nègre*. Chez celui-ci, au moment de la naissance, une plaque de couleur café au lait apparaît vers le milieu du nez, s'étend à droite et à gauche sous les orbites. Ordinairement après, mais quelquefois avant cette tache nasale, se forment une ou plusieurs taches semblables sur le front, puis sur les joues et sur le menton. D'abord parfaitement isolées, présentant des bords nettement distincts et une teinte uniforme, ces plaques s'étendent peu à peu, se touchent et finissent par se confondre en formant un masque complet.

Dans la maladie d'Addison, les paupières sont habituellement indemnes, la coloration peut ne pas franchir la racine des cheveux et la barbe, mais les faits contraires sont nombreux. Quant aux poils, lorsqu'ils participent à l'hyperchromie générale, ils contribuent à augmenter la teinte des téguments. La coloration qui accompagne le plus souvent la maladie d'Addison n'offre pas une teinte uniforme : sur le fond plus ou moins sombre, on remarque surtout au niveau de la face, de petits points du volume d'une tête d'épingle à une petite lentille, tranchant par une coloration plus foncée et donnant aux parties qu'ils recouvrent un *aspect pointillé vraiment caractéristique* (Martineau).

Addison avait le premier signalé l'apparence inverse : certaines régions de la peau présentaient une couleur plus claire, d'un blanc mat, comme si elles avaient été préservées et se détachaient par contraste sur les parties voisines ; d'autres semblaient privées de pigment normal. Cette disposition, en plaques de *vitiligo*, ne se trouve pas relevée dans un grand nombre d'observations. Beaucoup d'auteurs décrivent la coloration comme uniforme, en larges nappes diffuses, à contours estompés et indistincts. La peau est moins souple, plus sèche, comme parcheminée ; elle est en même temps plissée et semble jouir d'une élasticité moins grande, d'où l'apparence de vieillesse hâtive que présente le visage de certains malades (Guermonprez).

Les *muqueuses* ne sont pas épargnées par la pigmentation. Les gencives, les lèvres à leur partie interne, surtout les *joues*, sont successivement envahies.

(1) Jacquet et Trémolières. Maladie d'Addison fruste. Extériorisation de la mélanodermie latente. *Soc. méd. Hôp.*, 1901.

C'est immédiatement en arrière des commissures labiales, sur la ligne qui les prolonge que les plaques labiales offrent le plus de netteté. Sur la *muqueuse palatine*, de chaque côté du raphé médian, s'échelonnent quelquefois des taches pigmentaires qui ont été comparées comme celles des joues aux pigmentations de la muqueuse buccale observées chez certaines races de chiens.

Sur la langue, le pigment envahit peu à peu le derme et les papilles. La conjonctive, ordinairement indemne, présente quelquefois un reflet bleuâtre, considéré par certains auteurs comme une ébauche de pigmentation. La mélanodermie se porte également sur les appendices épidermiques, les cheveux en particulier : de blonds on les voit devenir châtains, de bruns presque noirs. Cowan cite un fait de coloration des ongles, Gromier une teinte très foncée des dents. Cette dernière observation, discutable peut-être, reste jusqu'à ce jour isolée.

Addison, Martineau, Greenhow remarquent que la teinte est d'autant plus sombre qu'elle a mis plus de temps à se produire; d'abord limitée à la face, elle gagne plus ou moins rapidement les autres parties du corps.

Les autres signes dépendent de complications ou sont l'expression d'un mauvais état général. Parmi les premiers, il suffit de signaler les *hémoptysies* et la *diarrhée*, qui ne font pas partie intégrante du tableau de la maladie; parmi les seconds, les troubles de la menstruation, de la respiration, indépendants de toute lésion tuberculeuse et que l'anémie seule explique.

Divers troubles circulatoires ont aussi été mentionnés : un *pouls* petit, faible, difficile à sentir, comme ondulant, présentant des intermittences, des tintements d'oreilles, des vertiges, des troubles visuels purement amblyopiques, des syncopes quand le malade passe de la position horizontale à la station debout. Tous ces symptômes, en rapport avec un affaiblissement graduel, sont corroborés par ce fait que les malades deviennent d'une extrême sensibilité au froid et ne peuvent se réchauffer.

Les *urines* ont été peu étudiées. Colosanti et Bellati, Gioffredi et Zinno ont seulement indiqué une augmentation de leur coefficient toxique. D'après Bouchard, qui a confirmé ces recherches, le coefficient urotoxique oscillerait entre 0,492 et 0,748 au lieu de 0,465, chiffre normal.

L'état du sang est non moins curieux à connaître. Tandis que Neumann, Hayem, Gouget, indiquent une diminution considérable du nombre des *globules rouges*, Greenhow les dit augmentés. Pour l'hémoglobine, Variot la trouve en moins grande quantité, Erb la donne comme normale, Tchirkoff l'indique en augmentation, mais altérée. Mêmes oppositions pour les globules blancs.

La *marche* de la maladie est ordinairement lente et progressive ; elle aboutit à la mort en un temps qui varie de un à trois ans et même trois ans et demi. Dans les faits où la durée se prolonge, il est fréquent de voir la maladie rester stationnaire pendant de longs mois; puis tout à coup, sans que l'on puisse invoquer la moindre cause, à l'asthénie viennent se joindre les vomissements; la débilité et la pigmentation augmentent, la maladie présente, pour ainsi dire, une marche aiguë : la mort survient dans l'espace de deux à trois mois (obs. de Martineau).

La marche peut être aiguë d'emblée; la mélanodermie est très accusée, les vomissements opiniâtres et incessants; l'évolution totale se fait en moins d'un an.

[BRAULT.]

Enfin, suivant une modalité plus rare, la maladie peut être rémittente avec des alternatives d'amélioration qui peuvent faire croire à la guérison complète. La pigmentation diminue d'intensité, disparaît même quelquefois, et se reproduit quand les autres phénomènes reparaissent. Suivant l'observation de Houssay, l'intensité de la coloration coïncide presque toujours avec l'intensité des douleurs lombaires, de telle sorte que la teinte de la figure pourrait servir à graduer la force du mal.

La *guérison* est-elle possible? certains auteurs l'admettent, mais il faut compter avec les rémissions trompeuses. Addison et Trousseau ont toujours vu la maladie bronzée avoir des conséquences funestes. Sur 72 cas, Martineau signale deux guérisons, encore que l'on puisse mettre en doute le diagnostic posé.

Le plus souvent, la maladie se termine par affaiblissement progressif, dans le *coma*, quelquefois au milieu d'un cortège qui rappelle les états ataxo-adynamiques : délire, langue sèche, quelquefois diarrhée abondante avec sueurs profuses. La température s'abaisse de plus en plus; le pouls lent ou rapide est toujours intermittent, irrégulier, petit, misérable.

La période comateuse est quelquefois traversée par des *convulsions épileptiformes* qui précèdent de quelques instants la mort. Guermonprez signale, d'après Greenhow, une odeur cadavéreuse spéciale que répandent les malades et que l'auteur anglais compare à celle du poisson pourri; elle résulterait, d'après lui, d'un commencement de décomposition putride pendant le cours d'une longue agonie.

Mort subite. — Un mode de terminaison déjà signalé par Addison (1855), Fresne (1857) et Martineau (1864), mais passé inaperçu, est la mort subite. Ihler(1) en a réuni 18 cas; Dieulafoy (1898) et Achard(2) en ont signalé de nouvelles observations.

Elle se rencontre le plus souvent chez l'adulte, mais Variot en a rapporté un cas chez une fillette de 14 ans. Elle peut survenir soit chez un addisonien ordinaire, soit au cours des formes frustes de la maladie. On conçoit toute l'importance de ces derniers faits au point de vue médico-légal.

Dans plusieurs, on a noté des troubles particuliers : le malade se plaignait d'angoisse, de douleur, de tachycardie (Chauffard); dans d'autres ce sont des convulsions, des vomissements incoercibles qui se manifestent, puis le malade meurt dans le coma. L'évolution peut être encore plus rapide, c'est en se soulevant sur son lit (Letulle), en y montant (Variot), que l'addisonien succombe en quelques instants à une syncope mortelle.

Les lésions anatomo-pathologiques constatées à l'autopsie ne diffèrent pas de ce qu'elles sont habituellement : ce sont le plus souvent les lésions banales de la tuberculose capsulaire.

En ce qui concerne la pathogénie de cette évolution si rapide, plusieurs explications ont été proposées. Nous ne citerons que pour mémoire les théories anciennes qui attribuaient la mort : à une syncope imprévue et accidentelle (Fresne); à un choc nerveux du système sympathique (Thompson); à un empoi-

(1) Ihler. *De la mort subite dans la maladie d'Addison.* Thèse de Paris, 1896.
(2) Achard. Mort subite au cours d'une tuberculose caséeuse des capsules surrénales sans mélanodermie. *Soc. méd. des hôp.*, 1900.

sonnement (Ewald). Deux cas peuvent se présenter : 1° ou bien le malade se trouve dans un état cachectique avancé : dans ces conditions, l'organisme ne peut réagir contre les moindres influences extérieures ou la plus légère secousse interne ; 2° ou bien il s'agit d'un individu encore peu atteint, addisonien seulement depuis quelque temps. Dans ces conditions, la mort peut survenir subitement : soit du fait d'une intoxication suraiguë par suppression de fonction surrénale, la toxine addisonienne agissant dans ces cas comme un poison curarisant, détermine une tachycardie paralytique (Chauffard); soit du fait d'une altération des ganglions nerveux ou des filets du grand sympathique amenant la mort par inhibition [1].

Formes cliniques. — Parmi les symptômes cardinaux de la maladie d'Addison, la prédominance de l'un d'entre eux peut devenir telle que l'allure générale de l'affection en soit cliniquement modifiée : on est donc autorisé à distinguer une série de formes en rapport avec ces variétés symptomatiques.

C'est ainsi que lorsque l'*asthénie* prédomine, on a pu décrire une forme asthénique; généralement même dans cette forme, la mélanodermie n'apparaît que tout à fait à la dernière période, au moment où le malade se trouve en pleine cachexie.

Dans d'autres cas, c'est au contraire la *pigmentation* qui apparaît la première en date : par sa disposition soit en plaques foncées alternant avec des parties dépigmentées, soit en taches noirâtres, arrondies, non confluentes, elle peut simuler le vitiligo, la sarcomatose généralisée, le xeroderma pigmentosum, les syphilides maculeuses.

L'intensité des *phénomènes douloureux* ou des *troubles gastro-intestinaux* peut être assez marquée pour permettre de décrire une *forme douloureuse* et une *forme gastro-intestinale* (Netter et Nattan-Larrier) [2].

Vient-on, au contraire, à considérer *la rapidité de l'évolution*, on pourra distinguer aussi plusieurs variétés :

Une forme commune présentant l'évolution habituelle. Une forme suraiguë, dont les observations, de Ménétrier et Oppenheim, de Netter et Nattan-Larrier ont été présentées comme exemples.

Dans la première, il s'agit d'une jeune fille entrée à l'hôpital avec des symptômes en apparence si peu marqués qu'on craignait un début de tuberculose pulmonaire. Brusquement apparaît une angine à pneumocoques et la malade succombe en six jours au milieu d'un cortège de symptômes très graves. On constate à l'autopsie une dégénérescence caséeuse des capsules surrénales.

Dans la seconde, l'enfant âgé de 15 ans avait un passé nettement tuberculeux et présentait une coloration diffuse avec hyperpigmentation au niveau de cicatrices anciennes. Le diagnostic de maladie d'Addison avait été porté. Brusquement, le malade est pris d'étourdissement, de diarrhée, de vomissements alimentaires, d'une asthénie extrême : les symptômes généraux sont ceux d'une péritonite, mais les signes abdominaux manquent. La mort survient très rapidement. L'autopsie montre qu'il s'agit d'une infection streptococcique survenue au cours d'une tuberculose avec calcification des capsules surrénales.

[1] Voir également : Amabilino. Sopra un caso di morbo di Addison con lesioni dei centri nervosi. *Riforma med.*, 1899. — Klippel. Encéphalopathie addisonnienne. *Revue de neurol*, 1899.
[2] *Soc. méd. hôp.*, 1900.

Ces deux observations sont à rapprocher : il semble que l'évolution suraiguë de l'infection ait été la conséquence de la destruction des capsules surrénales, supprimant un des principaux moyens de défense de l'organisme. Mais, on le voit, cette forme suraiguë serait beaucoup mieux dénommée maladie d'Addison *à dénouement rapide*, puisque les lésions des capsules trouvées à l'autopsie étaient certainement de date très ancienne.

Enfin, il existe d'autres cas où l'*évolution est lente* et le tableau clinique incomplet; les principaux symptômes sont peu marqués, quelques-uns peuvent même faire défaut. L'absence de *mélanodermie* a été le plus souvent constatée (observations de Dieulafoy, Lancereaux, Carpentier). Ce sont ces formes que l'on a désignées sous le nom de *formes* latentes ou formes frustes (Dieulafoy). Les principales observations en ont été consignées dans la thèse de Bressy [1] : l'*asthénie* est le phénomène dominant. L'amélioration sous l'influence de l'opothérapie surrénale pourrait en quelque sorte servir de pierre de touche, et permettre de poser le diagnostic.

L'*âge du sujet* est en dernier lieu susceptible de faire varier l'aspect clinique de l'affection. Les caractères principaux de la maladie d'Addison chez l'enfant ont été bien résumés par Dézirot [2].

Souvent ce sont des troubles intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée ou constipation qui se montrent dès le début de la maladie. On a noté la coïncidence de la chlorose, de la chorée, d'une affection cardiaque; mais le plus souvent chez l'enfant comme chez l'adulte, c'est l'asthénie qui constitue le phénomène saillant. A la période d'état, le syndrome addisonien est généralement au complet; la *diarrhée* est plus fréquente que chez l'adule, les douleurs souvent moins marquées. La pigmentation peut présenter une localisation que l'on rencontre exceptionnellement à un âge plus avancé; dans l'observation de Corvan et Fernie les ongles des mains prirent une coloration foncée; les malades d'Ezio Castoldi et de Darier avaient les ongles jaunâtres. Dézirot a signalé des stries presque noires sur les ongles d'un jeune garçon de 14 ans. Il range encore parmi les symptômes rares : l'incontinence d'urine, et la fréquence des convulsions.

La *mort subite* est une terminaison fréquente de l'affection; de toute manière l'évolution de la maladie est rapide.

Les lésions anatomo-pathologiques des capsules surrénales chez l'enfant sont par ordre de fréquence : la *tuberculose*, le *cancer*, les *hémorragies* (principalement chez les nouveau-nés). Parmi les altérations des autres appareils, on a noté plus souvent que chez l'adulte l'hypertrophie des ganglions mésentériques, des plaques de Peyer. Boinet [3] a insisté sur l'hypertrophie compensatrice du thymus qu'il aurait retrouvé sur des rats décapsulés. Enfin dans 4 cas sur 48, on a constaté des altérations du grand sympathique abdominal : hypertrophie conjonctive, dégénérescence des fibres nerveuses, infiltration graisseuse, localisées aux ganglions semi-lunaires, au plexus solaire, aux filets nerveux péri-capsulaires et même à la moelle (Kalindero, Babes, Demange).

Diagnostic. — Il sera souvent possible de soupçonner, la période purement asthénique de l'affection, mais nullement de l'affirmer. Nombre d'anémies chro-

(1) Bressy. Thèse de Paris, 1898. — Dieulafoy. *Clin. méd. Hôtel-Dieu*, 1898.
(2) Dézirot, Thèse de Paris, 1898.
(3) *Congrès de médecine de Montpellier*, 1898.

niques sans amaigrissement notable, mais accompagnées d'une lassitude extrême, présentent la même allure que la maladie d'Addison.

Parmi elles, il n'en est pas de plus difficiles à dépister que certaines formes latentes de *tuberculose pulmonaire* qui se traduisent par une tendance marquée à la fatigue, une absence complète d'énergie morale, sans autre modification importante de la santé. De même pour la leucémie.

Dans les anémies pernicieuses progressives, on observe de bonne heure les phénomènes cachectiques et de l'amaigrissement.

Lorsque la mélanodermie se joint aux symptômes d'asthénie, le diagnostic ne saurait rester longtemps suspendu, car les autres signes apparaissent successivement et se groupent de telle manière que toute incertitude est levée.

Cependant, il existe *beaucoup de cachexies* dues au cancer, à la tuberculose, à l'impaludisme, au déclin desquelles on note une pigmentation anormale de la peau. En cas de doute, il ne faut pas conclure trop vite à la destruction probable des capsules surrénales et du sympathique, s'il existe chez le malade des signes non douteux de tuberculisation. Bouchut, l'un des premiers, émit cette opinion que la phtisie pulmonaire donne fréquemment lieu à une coloration particulière de la peau. Bazin, de son côté, disait : « Dans les derniers temps de la scrofule abdominale, le facies, s'il ne se trouve pas modifié par l'état d'infiltration du tissu sous-cutané de la face, notamment par la bouffissure des paupières, offre une teinte blême, bistrée, caractéristique, qui se rapproche plus ou moins de la teinte jaune paille des affections cancéreuses, du masque des femmes enceintes, ou, mieux encore, de la coloration propre aux sujets qui, depuis un temps plus ou moins long, se trouvent sous le coup de la fièvre paludéenne. »

En outre, dans sept observations de Jeannin [1], on trouve l'indication d'une pigmentation cutanée commençant par la face et par les mains et s'étendant successivement aux différentes régions du corps, tout en prédominant dans les parties primitivement atteintes. Une céphalalgie très intense, une lassitude générale à une période peu avancée de la maladie, parfois même un certain degré d'asthénie, de l'amaigrissement et des vomissements muco-bilieux, marquent le début de l'affection.

On peut néanmoins affirmer la tuberculose pulmonaire en s'appuyant sur les signes d'auscultation, sur l'absence des douleurs épigastriques et lombaires, sur la non-pigmentation des muqueuses et la fréquence de la toux. Ces distinctions ne paraissent pas suffisantes à Guermonprez, qui fait de ces formes un type pathologique intermédiaire entre la phtisie classique et la forme ordinaire de la maladie d'Addison.

De pareils faits sont sujets à revision ; il ne faut d'ailleurs pas oublier que la tuberculose des capsules surrénales est de toutes les altérations, constatées dans la maladie d'Addison, la plus fréquente et que tuberculose capsulaire et tuberculose du poumon peuvent coïncider.

Il est beaucoup plus facile de reconnaître la mélanodermie si communément observée pendant la période cachectique *de la malaria*. Lorsque la mélanémie est légère, la coloration de la peau est cendrée, gris jaunâtre, plus tard jaune brun ; dans les formes les plus intenses elle est très accentuée, mais elle rap-

[1] JEANNIN. *Des pigmentations cutanées dans la phtisie pulmonaire.* Thèse de Paris, 1869.

pelle toujours la teinte brun grisâtre. Cet aspect est tellement spécial que déjà Frerichs le considérait comme pathognomonique de la mélanémie. La pigmentation chez les paludéens est uniformément répandue sur tout le corps et non disposée en plaques, elle n'envahit jamais les muqueuses (Charcot). S'il restait le moindre doute, il faudrait extraire un peu de sang par piqûre et rechercher les granulations pigmentaires, ou même l'un des stades des hématozoaires de Laveran.

Le diagnostic de la *mélanodermie phtiriasique*, *maladie pseudo-bronzée*, *maladie des vagabonds*, qui se confondent avec elle, présente un certain intérêt, bien qu'elle soit presque toujours facilement reconnue. Cette coloration, parfois très foncée, est plus intense sur le tronc, l'abdomen et les membres inférieurs, que sur les parties découvertes, tête, mains, cou, le plus souvent exempts de pigmentation.

Dans la maladie d'Addison, au contraire, la localisation du pigment est toute différente, occupant les régions exposées à l'air et les membres au niveau des jointures du côté de la flexion. Dans la mélanodermie phtiriasique, la peau est souvent rugueuse, épaissie, jamais lisse ni souple ; elle porte des traces de grattage avec éruptions diverses; le pigment peut être enlevé par l'ongle. Enfin, la mélanodermie parasitaire est curable et peut disparaître entièrement. Dans la maladie bronzée, le pigment siège dans le corps muqueux de Malpighi et non dans l'épiderme, il ne cède ni aux lavages, ni au grattage, ni aux soins hygiéniques.

Peut-être pourrait-on confondre la mélanodermie phtiriasique avec la maladie bronzée lorsqu'il s'y joint la faiblesse et la cachexie de misère si fréquente chez les gens d'un certain âge, mais il est possible de constater que dans la mélanodermie parasitaire les démangeaisons sont incessantes.

On donnait autrefois comme caractère distinctif de premier ordre dans la phtiriase la non-pigmentation des muqueuses. Deux observations de Thibierge [1] démontrent que les taches pigmentées de la bouche s'observent dans la mélanodermie phtiriasique ; des faits du même genre ont été signalés par Besnier et Chauffard ; certaines des observations de Greenhow appartiennent à cette catégorie. Malgré tout, l'étude attentive des lésions cutanées permet d'établir le diagnostic.

On peut avoir à se prononcer sur le diagnostic de *pellagre* caractérisée du côté de la peau par une coloration noire, marquée surtout au niveau des parties exposées aux rayons solaires, s'accompagnant de vertiges, de douleurs vagues, de céphalalgie, de douleurs abdominales. Bientôt, survient un épuisement progressif avec amaigrissement, abattement moral et tendance au suicide. La pellagre procède par poussées au printemps, elle est endémique dans certains pays. La mélanodermie qui l'accompagne est précédée de rougeur de la peau avec gonflement, cuisson et démangeaison très intenses, puis l'épiderme durcit, prend un aspect rugueux, une teinte gris sale ou brunâtre, se fendille en petites lamelles, s'exfolie lentement en laissant à la surface une apparence lisse unie et une coloration rouge qui persiste (Fabre). Ce sont là les signes de l'érythème pellagreux. La bouche, la langue et le pharynx ne sont nullement pigmentés, tout au contraire d'une pâleur livide, quelquefois d'un rouge vif,

[1] THIBIERGE. Deux cas de mélanodermie avec pigmentation de la muqueuse buccale. *Soc. méd. des hôp.*, 1891.

même excoriés. La maladie s'accompagne presque toujours de diarrhée et de boulimie, tandis que dans la mélanodermie addisonienne la constipation est la règle et l'anorexie souvent absolue.

Des études récentes nous ont fait connaître une variété nouvelle de *mélanodermie* qui a beaucoup d'analogies avec la coloration bronzée de la maladie d'Addison, en rapport avec la *cirrhose hypertrophique pigmentaire* du diabète sucré décrite par Hanot et Chauffard, Letulle, Brault et Galliard, Hanot et Schachmann, Barth, Saundby et depuis par bien d'autres. D'ailleurs nous savons aujourd'hui que l'histoire clinique des cirrhoses pigmentaires s'est notablement étendue puisqu'elles ont été signalées, en dehors du diabète, dans l'alcoolisme (Letulle), que le foie soit hypertrophié ou atrophié (Brault).

La pigmentation du foie s'observe également avec ou sans cirrhose dans un grand nombre d'états cachectiques (tuberculose, cancer, etc.).

Le pigment trouvé en pareille circonstance est un pigment ferrugineux et diffère, par conséquent, de celui trouvé dans la maladie d'Addison.

Dans le diabète bronzé on n'a pas signalé la pigmentation des muqueuses ni les taches plus sombres formant un piqueté irrégulier comme on le voit au cours de la cachexie surrénale.

On n'éprouve aucune difficulté à diagnostiquer les syphilides pigmentaires, les ictères plus ou moins noirs, les pseudo-mélanodermies produites par l'absorption de sels d'argent ou de sels d'aniline, les pigmentations arsenicales et tant d'autres modifications du tégument qui ont été bien à tort rapprochées de la maladie d'Addison. Toutes ces affections se présentent avec un cortège de symptômes tels, qu'il est impossible de rester dans le doute.

Il suffit de signaler également les taches brunes de la sclérodermie et les formes maculeuses de la lèpre.

Anatomie pathologique. — Les premiers travaux d'ensemble consacrés à la maladie d'Addison enregistrent des lésions nombreuses et variées dans les glandes surrénales (Martineau, Jaccoud, Ball). A cette époque, on ne savait pas encore reconnaître, sous ses aspects multiples, l'influence prépondérante de la tuberculose. Cependant il est certain que, dans la très grande majorité des cas, les altérations trouvées dans les capsules ressortissaient à cette maladie. Les *dépôts scrofuleux*, les *collections puriformes*, les *transformations graisseuse* et *calcaire*, les *atrophies*, avec *induration*, les *hypertrophies*, les *inflammations chroniques* isolées ou réunies aux altérations précédentes sont en effet, sous des formes variées, l'expression du processus tuberculeux.

Habituellement, les capsules surrénales sont augmentées de volume et de poids, irrégulièrement bosselées sur leurs faces et leurs bords, adhérentes aux parties voisines par des tractus fibreux ou par un tissu rempli de granulations. De couleur gris jaune uniforme, elles sont souvent marbrées de blanc et de jaune franc. Cette disposition est plus apparente lorsque les tubercules font saillie à la surface de l'organe.

Sur les sections longitudinales, les tubercules apparaissent aux différents degrés de leur évolution, tantôt confluents, jaunâtres au centre et secs à la coupe, quelquefois ramollis. Certaines parties de glande peuvent être respectées, mais souvent la transformation est totale. Dans ce cas, la périphérie des capsules est encadrée par la membrane d'enveloppe épaissie, l'organe est

occupé dans toute sa masse par deux ou trois blocs jaune soufre, de la grosseur d'une noisette à une petite noix, c'est l'état caséeux sec si fréquemment observé dans les ganglions. On y rencontre aussi, au lieu de gros tubercules massifs, des cavités remplies d'un pus bien lié, homogène, sans odeur. Les parois de ces petites poches sont dures, et forment à la collection purulente une véritable coque d'enkystement.

Les différents états d'inflammation ou d'induration chronique des glandes surrénales représentent quelquefois les seules lésions appréciables. C'est qu'en effet, les tubercules subissent ici, comme dans les autres organes, une résorption partielle ou complète, laissant à la place qu'ils occupaient une zone épaissie de tissu fibreux incrustée ou non de sels calcaires. Pour reconnaître la

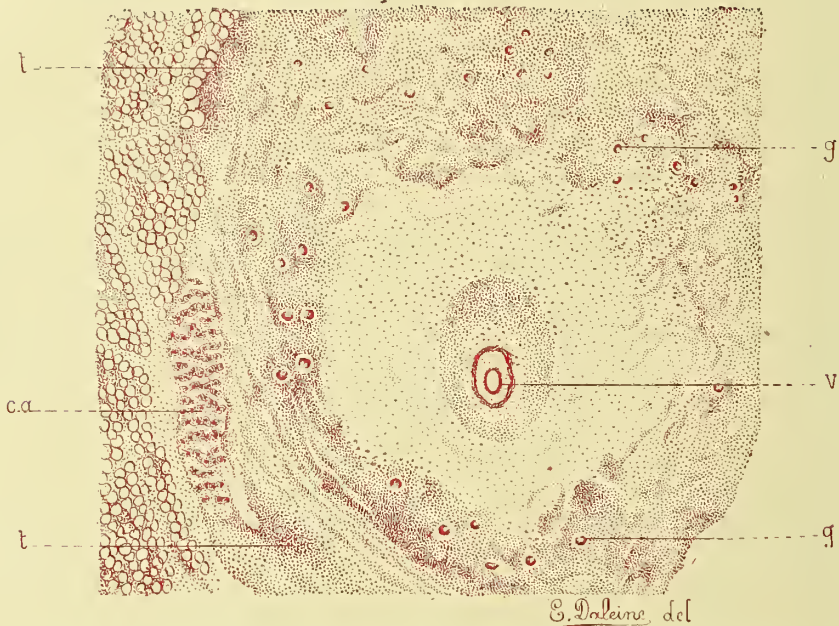


Fig. 69. — Coupe d'une capsule surrénale tuberculeuse (d'après un dessin de Letulle).

La figure représente un gros tubercule congloméré complètement caséifié au centre où se trouve une veine *V*. A la périphérie, l'infiltration tuberculeuse *t*, *t* contient un très grand nombre de cellules géantes *g*, *g* disséminées assez régulièrement dans toute la masse.

Sur le côté gauche, on retrouve un vestige de la capsule surrénale *c.a* et le tissu adipeux contigu.

Cette figure montre que, contrairement à ce qui a été avancé par certains auteurs, la constitution du tubercule est ici la même que dans tous les organes et que les cellules géantes n'y sont pas exceptionnelles.

nature tuberculeuse de ces altérations, l'examen microscopique est indispensable; on ne peut donc s'étonner que sous le nom *d'induration*, *d'inflammation chronique* et *d'atrophie* ces modifications profondes de la glande aient été longtemps distraites de la tuberculisation surrénale. Cornil et Ranvier, précédés par Rokitansky et suivis dans ces derniers temps par Alezais et Arnaud, ont accepté cette manière de voir.

Quand les tubercules sont nombreux et confluents, ou que la glande se trouve complètement transformée, la structure des capsules n'est plus reconnaissable; mais, si les granulations sont peu nombreuses, on distingue facilement encore les deux substances inégalement atteintes, la tuberculose prédominant tantôt dans l'écorce, tantôt vers le hile de l'organe.

Certains auteurs, Sanderson, Dickinson, Wilks avaient indiqué une *dégénérescence spéciale*, *demi-transparente*, distincte des lésions tuberculeuses. Au contact de l'air les parties qui en sont atteintes changeraient de coloration : de grises et semi-transparentes elles deviendraient plus vives et même rosées.

Or, ces modifications d'aspect et de couleur s'observent dans toutes les infiltrations tuberculeuses récentes, comme on peut le constater dans la plupart des organes, en particulier dans les ganglions tuberculeux. Il est cependant difficile de reconnaître au premier abord certains états translucides de la substance capsulaire d'avec la dégénérescence amyloïde associée à la tuberculose de l'organe, ou évoluant en dehors d'elle. On sait, d'après Virchow, que la transformation amyloïde des capsules surrénales est une des dégénérescences les plus fréquemment observées au déclin des tuberculoses, des suppurations prolongées et de certaines cachexies. Mais, les réactions chimiques qui lui sont propres permettront de la différencier immédiatement.

Par cette relation sommaire, on peut juger que la tuberculisation des capsules surrénales offre toute la gamme des lésions provoquées par le tubercule dans la plupart des autres appareils, que par conséquent, au point de vue histologique, il n'y a pas lieu de s'y appesantir, les granulations disséminées, la caséification, la suppuration et l'infiltration calcaire s'y montrant tour à tour. Il serait plus important d'établir la proportion des faits dans lesquels la destruction tuberculeuse des capsules surrénales est complète, et la série inverse des observations où une partie notable de ces glandes a été respectée. Nous verrons bientôt l'importance de cette remarque.

En même temps que l'infiltration tuberculeuse circonscrite ou diffuse des capsules surrénales, on observe assez fréquemment des lésions de voisinage. L'organe hypertrophié adhère aux parties les plus proches par un tissu d'inflammation chronique et de tubercules plus ou moins confluents. Ces lésions sont plus marquées du côté droit, par suite des rapports de la capsule avec la face inférieure du foie.

Les *filets nerveux* qui unissent la glande surrénale aux ganglions semi-lunaires, les *ganglions* eux-mêmes et les principales branches du sympathique abdominal peuvent être altérés. Martineau, partisan déclaré de la théorie nerveuse, avait en vain cherché dans les 88 observations qu'il cite, la confirmation de ses vues; un seul fait dû à Monro (obs. XXXIX) contient l'indication d'une hypertrophie des filets sympathiques et du petit splanchnique. Jaccoud et Ball réunissent plusieurs cas d'atrophie des ganglions semi-lunaires, du plexus solaire et des nerfs qui en dépendent, puis d'autres faits d'hypertrophie des ganglions avec vascularisation notable des nerfs.

De pareils documents sont d'un bien faible poids, si l'on met en regard 7 observations où les lésions nerveuses furent recherchées avec le plus grand soin, mais sans résultat : faits de Thomson, Child, Chatin, Martineau, Habershon, Hayem, Guermonprez.

Beaucoup plus près de nous et se fondant sur l'examen attentif de 49 observations, Alezais et Arnaud [1] montrent que, dans 12 d'entre elles, les nerfs et les ganglions sympathiques ont été reconnus sains; dans les 37 autres, on devait rester sur la réserve, d'autant que l'examen microscopique n'avait pas

[1] H. Alezais et F. Arnaud. Étude sur la tuberculose des capsules surrénales et ses rapports avec la maladie d'Addison. *Revue de méd.*, 1891.

été fait. Ce relevé comprend les observations anciennes d'Addison, de Schmidt, de Van Andel, celles plus récentes contenues dans l'important mémoire de Greenhow et les intéressants travaux de v. Kahlden et de Lancereaux.

Néanmoins, le gonflement des troncs nerveux avec forte hyperémie de leur gaine, l'adhérence des ganglions semi-lunaires aux capsules surrénales par l'intermédiaire d'un tissu d'inflammation chronique, l'induration parfois constatée de ces ganglions, indiquent que la partie la plus importante du sympathique abdominal peut être envahie par les mêmes lésions qui ont détruit les capsules.

Presque toujours, ces altérations du système nerveux coexistent avec la transformation fibro-caséeuse des glandes surrénales, il est exceptionnel de les voir isolées : cependant plusieurs observations de Jurgens démontrent qu'il peut en être ainsi. Sur 21 autopsies de maladie d'Addison, l'auteur aurait toujours trouvé une dégénération grise des nerfs splanchniques, mais parfois les capsules étaient intactes. Dans trois autres faits, l'un de Semmola, le deuxième de Raymond [1], le dernier qui nous est personnel [2], l'intégrité des capsules paraissait absolue et les altérations principales portaient sur l'un des ganglions semi-lunaires. Déjà, peu de temps après Addison, on avait publié des observations de mélanodermie en dehors de toute lésion capsulaire, mais sans chercher à vérifier l'état des filets sympathiques et des ganglions. Certaines observations de Greenhow appartiennent à cette dernière catégorie.

On voit, d'après ce qui précède, que, dans la maladie d'Addison, aucune lésion n'est constante, ni du côté des glandes, ni du côté du système nerveux. Si, dans presque tous les cas de mélanodermie, les capsules surrénales sont atteintes de tuberculose, la réciproque est loin d'être vraie. En effet, d'après Alezais et Arnaud, dans la moitié des cas de tuberculose capsulaire, la teinte bronzée fait défaut, et, comme d'autre part les lésions des ganglions semi-lunaires et des filets sympathiques sont souvent négligeables, on doit, suivant eux, chercher une autre explication des phénomènes observés.

D'un autre côté, lorsque la maladie d'Addison se complète par l'apparition de la mélanodermie, il arrive que les lésions ne sont ni bilatérales, ni symétriques. Greenhow a relevé 6 observations où une seule des capsules était atteinte : Lancereaux a publié un fait semblable. Dans le mémoire d'Alezais et Arnaud se trouve une observation non moins importante et très explicite dans laquelle le syndrome clinique de la maladie d'Addison existait avec une lésion très limitée d'une seule capsule, sans altérations importantes du plexus solaire, ni des gros ganglions sympathiques. La tuberculisation était limitée au tiers postérieur de la capsule droite, au tissu vasculo-nerveux qui entoure la capsule en ce point et aux ganglions péricapsulaires assez nombreux dans cette région.

C'est à cette dernière modification du système nerveux que les auteurs précités attribuent la plus grande part dans la production de la maladie d'Addison. Il paraît en effet démontré que la destruction plus ou moins avancée des capsules surrénales ne saurait seule rendre compte de l'apparition de la mélano-

(1) F. Raymond. Un cas de maladie d'Addison avec intégrité des capsules surrénales et altérations scléreuses de l'un des ganglions cœliaques. *Soc. méd. des hôp.*, 1892.

(2) A. Brault et E. Perruchet. Maladie d'Addison sans lésions apparentes des capsules surrénales; tubercule accolé au ganglion semi-lunaire droit. *Sem. méd.*, 1892.

dermie. Si par contre *la périphérie des capsules est atteinte*, la *coloration spéciale de la peau ne tarde pas à se montrer*. La condition organique suffisante pour provoquer l'apparition et la succession des symptômes cardinaux de la maladie, serait l'altération des ganglions nerveux sympathiques compris dans l'enveloppe fibreuse des glandes ou accolés à leur face externe. L'altération des *ganglions nerveux péricapsulaires* étant indispensable à la production de la maladie bronzée, on comprend que les capsules surrénales puissent être complètement infiltrées de matière tuberculeuse sans qu'il en résulte aucun trouble du côté de la peau.

Pigmentation. — Si l'on pratique des coupes histologiques au niveau des

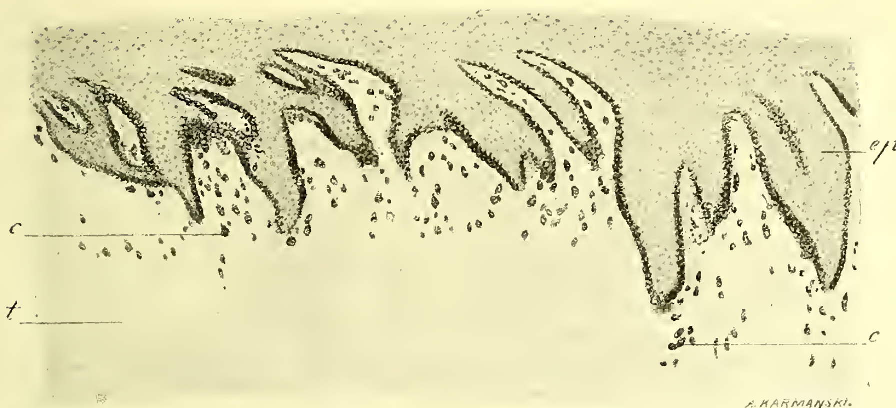


Fig. 70. — Coupe pratiquée au niveau d'une plaque buccale après durcissement par l'alcool et montée directement dans la glycérine sans coloration (grossissement de 80 diamètres).

ep, épiderme dont la couche profonde est nettement pigmentée. Dans certains points on pourrait croire qu'il existe plusieurs assises de cellules contenant du pigment, mais cette disposition n'est due qu'à l'obliquité de la coupe.
t, tissu conjonctif incolore de la partie superficielle du derme.
c, *c*, chromoblastes chargés de pigment, très nombreux au voisinage de l'épiderme.

plaques pigmentaires du cou, du thorax ou des taches plus rares observées sur les muqueuses, les résultats obtenus sont identiques.

Soit par exemple, pour faciliter la description, une plaque buccale représentée fig. 70.

La répartition du pigment s'y trouve inscrite avec la plus grande netteté. Les cellules profondes du corps muqueux de Malpighi sont presque toutes chargées de granulations noires. La ligne formée par les granulations dessine au-dessus du derme un feston très nettement découpé. On voit que le pigment n'occupe pas les cellules des assises supérieures.

On observe de plus dans la partie du derme sous-jacente un très grand nombre de cellules pigmentées. Vues à un fort grossissement, ces chromoblastes ne se distinguent guère par leur forme des cellules du tissu conjonctif ambiant.

Nous avons toujours trouvé qu'il y avait un rapport constant entre le nombre des chromoblastes et le degré de pigmentation de la partie profonde du corps muqueux de Malpighi. Faut-il en conclure que le pigment est apporté aux cellules malpighiennes par les chromoblastes et que ces cellules sont inca-

pables d'élaborer la matière pigmentaire? Nous ne saurions l'affirmer bien qu'il y ait quelque apparence pour qu'il en soit ainsi.

Bornons-nous à dire que le pigment des chromoblastes ainsi que celui de l'épithélium sus-jacent ont les mêmes réactions chimiques étant formé de mélanine, c'est-à-dire ne présentant pas la réaction ferrugineuse. Si l'on fait agir sur les coupes le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique dilué même en répétant plusieurs fois l'expérience, le pigment se montre réfractaire.

La coupe représentée (fig. 70) a été soumise à cette double réaction. Elle a conservé sa coloration naturelle comme avant l'essai des réactions chimiques et se trouve maintenue dans la glycérine avec sa teinte normale sans addition d'aucune matière colorante. Les mêmes réactions chimiques se retrouvent sur toutes les productions pigmentaires addisoniennes.

Le pigment de la maladie d'Addison se présente donc à nous avec les propriétés histo-chimiques des pigments dits de formation ou d'élaboration cellulaire pour les opposer aux pigments de destruction (pigments ferrugineux) que nous avons étudiés à propos de l'hémoglobinurie. (Voir chap. IX, fig. 22.)

En somme, la lésion représentée dans la figure 70 n'est que l'exagération d'une disposition normale, il y a simplement hyperpigmentation comme dans la peau du nègre, comme autour du mamelon, de la marge de l'anus, du scrotum et des follicules pileux des poils très foncés. Dans toutes ces régions on trouve en même temps que la pigmentation épidermique un nombre important de chromoblastes dans la partie la plus superficielle du derme.

Cet ensemble de faits nous permet de dire que le pigment addisonien est un pigment d'élaboration protoplasmique beaucoup plus abondant qu'à l'état normal, mais n'ayant aucun rapport avec les pigments d'infiltration consécutifs à la destruction des globules sanguins. Ehrmann [1] a présenté récemment des arguments presque identiques. Nous dirons encore, à l'appui de cette théorie, que, lorsque des nodules de sarcome mélanique avoisinent la peau, on observe du côté de l'épiderme des modifications analogues à celles qui caractérisent l'hyperpigmentation addisonienne.

Quant au mécanisme régulateur de cette hypergenèse pigmentaire, nous y avons déjà fait allusion et nous savons que jusqu'à présent aucune explication satisfaisante n'en a été fournie.

Pathogénie. — Malgré l'intérêt de ces dernières recherches, nous ne sommes guère en mesure de trancher la question toujours pendante au sujet de la pathogénie de la maladie d'Addison : est-elle la conséquence d'une destruction des capsules surrénales, *théorie de l'insuffisance capsulaire*, ou la manifestation d'*un trouble profond du système nerveux sympathique*? Il est utile de résumer les arguments favorables ou contraires à chacune des deux théories.

Dès son premier mémoire, Addison faisait quelques réserves sur la lésion des capsules. « Toutes les fois, dit-il, qu'il existe avec l'ensemble de symptômes que nous avons énumérés, la coloration spéciale de la peau, il y a plus que présomption d'une maladie et surtout d'une affection maligne et incurable des capsules. » Mais il reconnaît bientôt qu'il existe des faits où les capsules sont altérées sans que les symptômes caractéristiques de la maladie aient existé. A

[1] Ehrmann. Les lésions histologiques de la peau dans la maladie d'Addison. *Soc. de méd. de Vienne*, 1901.

ce moment, il considère la lésion organique des glandes surrénales comme un élément de la maladie et la place au même rang que la tuméfaction de la rate dans l'impaludisme et l'engorgement des plaques de Peyer dans la fièvre typhoïde.

Trois ans après, Addison modifie sensiblement sa manière de voir : « Tout en pensant que, dans certains cas, il est impossible de ne pas considérer les altérations de couleur subies par le malade comme le résultat de la lésion des capsules, et probablement de cette lésion seulement, nous savons toutefois que ces organes sont très voisins du plexus solaire et des ganglions semi-lunaires, et sont même en contact avec ces parties qui leur envoient un grand nombre de nerfs; *qui peut dire quelle influence le contact de ces organes malades peut avoir sur ces grands centres nerveux, et quelle part ces effets secondaires peuvent prendre dans la production des troubles de la santé générale et des autres symptômes observés?* »

Dès ce moment, le problème est posé, et c'est autour de ces deux hypothèses que gravitent les opinions émises jusque dans ces derniers temps.

La *théorie de l'insuffisance capsulaire* contemporaine des premières observations d'Addison fut affirmée d'une façon exclusive par Hutchinson et acceptée en France par Trousseau, Lasègue, Féréol, Laguille. Elle parut recevoir une éclatante confirmation par les expériences de Brown-Séquard. D'après cet auteur, les capsules surrénales sont indispensables à la vie, leur ablation est toujours suivie de la mort des animaux dans un assez bref délai.

Gratiolet, Philippeaux contestèrent la validité de ces expériences, attribuant la mort à la péritonite et à l'hépatite consécutives à l'opération. Gourfein([1]) a montré depuis que les objections de Gratiolet, Philippeaux n'ont pas grande valeur, car en traumatisant le péritoine, ainsi que les viscères éloignés de la capsule et les filets nerveux, mais laissant les capsules intactes, on ne reproduit aucun des accidents signalés par Brown-Séquard. Harley pensait que les accidents devaient être rapportés à l'ébranlement produit sur les ganglions semi-lunaires au moment de l'extirpation des glandes.

Dans un travail postérieur, Brown-Séquard maintint ses conclusions; l'issue fatale est d'autant plus rapide que l'ablation a été complète, d'ailleurs la suppression graduelle de la glande est toujours suivie de mort. Une des propriétés principales de ces organes consisterait donc à détruire une substance douée de la faculté de se transformer en pigment; les capsules supprimées, cette transformation s'effectuerait assez vite, et la matière pigmentaire s'accumulerait dans le sang.

A la suite d'expériences contradictoires, Martin-Magron, Berruti, Chatelain, M. Schiff acceptèrent les conclusions de Gratiolet, de Philippeaux et de Harley, touchant le mécanisme de la mort (complications opératoires); d'ailleurs, à la suite de l'ablation des capsules les animaux ont pu survivre pendant des mois (Martin-Magron et Chatelain).

Cette question semblait tomber dans l'oubli lorsque des travaux récents sont venus lui rendre un véritable intérêt. Dans une série d'expériences, Abelous et Langlois ([2]) ont cherché à établir que les capsules surrénales sont indispensables

([1]) *Revue de la Suisse romande*, 1896.

([2]) E. Abelous et P. Langlois. Recherches expérimentales sur les fonctions des capsules surrénales de la grenouille. In *Arch. de phys.*, 1892.

à la vie, leur destruction amène rapidement la mort avec tous les phénomènes décrits par Brown-Séquard : paralysie du train postérieur et des muscles respiratoires. La mort est la conséquence d'une véritable *intoxication* résultant de l'accumulation dans le sang d'une ou de plusieurs substances toxiques fabriquées au cours des échanges nutritifs. Elle se produit avec d'autant plus de rapidité que l'animal est soumis à une fatigue plus ou moins grande (Abelous et Langlois, Albanese). Ce fait est à rapprocher de la diminution de la résistance à la fatigue constatée chez les addisonniens au moyen de l'*ergographe* de Mosso (Abelous et Langlois, Charrin, Dupaigne). La fonction des capsules surrénales serait d'élaborer une ou plusieurs substances de nature encore indéterminée destinées à neutraliser les poisons, dont l'action se manifeste plus spécialement sur le système nerveux. D'après Zuco, opinion confirmée par Albanese et Supino, le poison le plus important serait la *neurine*, produit de décomposition des lécithines.

L'ablation d'une seule capsule est insuffisante pour amener la mort contrairement à une opinion ancienne de Tizzoni; mais, quel que soit l'intervalle mis entre la destruction complète des deux organes, aussitôt que la seconde opération est terminée, les accidents se déclarent.

Les poisons retenus dans l'organisme semblent agir sur les extrémités terminales des nerfs et sur les plaques motrices des muscles à l'exemple du *curare*.

Pour bien démontrer le rôle indispensable des capsules surrénales, il suffit de pratiquer chez l'animal auquel l'ablation des glandes vient d'être faite, des injections d'extrait aqueux d'une glande recueillie sur un animal en bonne santé ; la survie se prolonge quelques heures et les convulsions sont évitées (Abelous et Langlois, Albanese, Brown-Séquard). Un autre procédé, plus démonstratif encore, consiste à introduire dans le sac lymphatique d'une grenouille privée de ses capsules, un fragment de glande surrénale : la survie se prolonge davantage. On peut obtenir mieux encore en greffant au préalable un fragment de rein et la capsule surrénale correspondante chez un animal qui doit être opéré. Si, au bout d'un certain temps, on vient à détruire la greffe, les animaux meurent de paralysie progressive et rapide. D'ailleurs l'injection répétée du sang d'animaux morts à la suite de l'ablation des capsules détermine chez un animal sain des phénomènes analogues à ceux de la *curarisation*, ce qui démontre la toxicité extrême de ce liquide.

D'autre part, Albanese (1) montre que si l'on détermine chez les animaux la fatigue par des excitations électriques rythmées, ceux qui sont *acapsulés* succombent plus vite. Les substances toxiques accumulées dans le sang après l'ablation des capsules surrénales seraient donc en grande partie le *résultat du travail musculaire*.

Abelous (2) établit de son côté que chez un animal non décapsulé *une tétanisation* prolongée est habituellement suivie d'une paralysie passagère; si l'on injecte du sang de l'animal ainsi tétanisé à un animal acapsulé, on produit la mort aussi vite que si on lui injectait du sang d'un animal mort après l'acapsulation.

L'extrait alcoolique du muscle surmené produisant les mêmes effets que le sang (3), on peut en conclure que les substances toxiques accumulées chez l'acap-

(1) ALBANESE. *Arch. ital. di biol.*, 1892.
(2) ABELOUS. *Arch. de phys.*, 1893, et *Congrès de méd.*, Rome, 1894.
(3) ABELOUS. *Arch. phys.*, 1894.

sulé, quand on injecte le sang, sont les produits de la désassimilation des muscles après leur contraction.

Aussi Manfredi a pu dire que les capsules surrénales ont pour fonction de détruire les produits toxiques formés pendant la fatigue.

Quelle est donc la substance toxique circulant dans le sang? Ce serait la *neurine* dont il vient d'être question. Marino Zuco (1888) (1) l'isole des capsules surrénales ainsi que l'acide phosphoglycérique et quelques autres acides phosphorés. L'injection sous-cutanée de ces composés chimiques, du phosphoglycérate de neurine plus encore que du chlorhydrate préparé artificiellement, provoquerait les mêmes accidents que l'extrait aqueux de capsules surrénales. Marino Zuco en conclut que l'action des capsules surrénales est de détruire la neurine, et que la destruction de ces organes entraîne son accumulation progressive dans le sang puis l'apparition du syndrome addisonien.

Peu de temps après M. Zuco (2) et Dutto isolent la neurine des urines d un addisonien peu de jours avant la mort. De plus, l'injection quotidienne de 4 centimètres cubes de neurine à 5 pour 100 détermine chez le lapin, au bout de quelque temps, l'apparition de symptômes analogues à ceux qui succèdent à l'ablation des capsules. Si la dose quotidienne ne dépasse pas 2 centimètres cubes, des taches pigmentaires se développent, mais l'état général reste bon.

Albanese (3) fit voir que sur des grenouilles saines, 4 milligrammes de neurine sont nécessaires pour produire une intoxication grave, tandis que 1 milligramme suffit après ablation des capsules.

Comme complément de ces études, Zuco et Martini ont extrait du sang normal la neurine et l'acide phosphoglycérique, provenant, suivant eux, du dédoublement de la *lécithine*. D'après Carbone (4), la neurine contribuerait chez le chien à la formation de la lécithine par l'action des capsules surrénales. Chez les animaux acapsulés, cette opération n'aurait plus lieu, et l'intoxication apparaîtrait.

Le rôle antitoxique des capsules surrénales a été singulièrement étendu dans ces dernières années. Il ne s'agirait pas seulement d'une action destinée à neutraliser les poisons musculaires.

Les auteurs qui ont généralisé les fonctions des glandes surrénales se sont appuyés sur les expériences suivantes : Le tissu des capsules surrénales du cobaye exerce *in vitro* une action antitoxique sur la *nicotine* (Charrin et Langlois) (5). On constate de même que les capsules surrénales sont *in vivo* capables de diminuer la toxicité de certains alcaloïdes, en particulier de l'*atropine* (Abelous) (6).

D'un autre côté, Langlois et Charrin (7), étudiant les lésions des capsules surrénales de cobayes ayant succombé à une infection pyocyanique, constatent la congestion avec hémorragie, fait confirmé par Roger (8) avec le pneumobacille de Friedlander. En prolongeant, pendant cinq à six semaines, l'intoxica-

(1) Zuco. *Arch. ital. di biol.*, 1888.
(2) M. Zuco et Dutto. *Ibid.*, 1890.
(3) Albanese. *Arch. ital. di biol.*, 1893.
(4) Carbone. *Congrès de Rome*, 1894.
(5) Charrin et Langlois. *Soc. de biol.*, 1894.
(6) Abelous. *Soc. de biol.*, 1895.
(7) Langlois et Charrin. *Soc. de biol.*, 1893.
(8) Roger. *Soc. de biol.*, 1894.

tion diphtérique, Langlois et Charrin(1) obtiennent une hypertrophie des capsules surrénales allant du double au triple.

Pettit(2) a reproduit les mêmes désordres chez l'anguille (v. p. 794).

Les glandes surrénales réagissent donc en présence d'intoxications nombreuses, mais il est possible que leur rôle antitoxique ne marche pas toujours de pair avec leur sécrétion. C'est ce qui semble résulter des expériences de Langlois et de Charrin(3). Ces auteurs ont en effet montré que les cobayes monocapsulés résistent plus longtemps à l'intoxication pyocyanique que les cobayes sains. Boinet(4) a confirmé ces résultats.

Il est inutile de discuter ici le côté purement théorique de ces expériences, en particulier l'hypothèse faite par Abelous et Langlois de la destruction par les capsules surrénales de substances dites curarisantes. En prenant dans cette question le côté le plus pratique et retenant des expériences ce qu'elles semblent démontrer d'une façon indiscutable, il résulte que la vie des animaux n'est nullement compromise par l'ablation d'une seule capsule, et que la destruction partielle de la seconde permet une longue survie. En somme, les conclusions d'Abelous et Langlois, en ce qui concerne les capsules surrénales, sont identiques à celles déjà connues sur l'extirpation partielle ou totale des glandes, du corps thyroïde dans la genèse de la cachexie strumiprive, du pancréas dans le développement de la glycosurie et de l'azoturie persistantes.

Il convient cependant de n'accorder à ces recherches, en ce qui concerne bien entendu la pathogénie de la maladie d'Addison, qu'une valeur relative, car asthénie n'est nullement synonyme de paralysie et, de plus, la mélanodermie manque. En prenant pour base de discussion les conclusions expérimentales d'Abelous et Langlois, on ne peut concevoir l'apparition de la cachexie bronzée qu'à partir du moment où la fonction des deux capsules est sérieusement compromise, et si, à la rigueur, on explique ainsi (comme l'observation le démontre) l'absence de maladie d'Addison, malgré l'apparition de tubercules des deux côtés, on ne peut rendre compte du développement de la mélanodermie et de l'asthénie caractéristiques par le fait de lésions limitées à une seule capsule (faits de Greenhow, Lancereaux, Alezais et Arnaud).

Il existe des faits absolument inverses et non moins curieux, tel celui de Martini où l'absence de capsules surrénales ayant été constatée il n'existait pas de syndrome addisonien.

En somme, la théorie de l'*insuffisance capsulaire* ne paraît pas trouver une explication rigoureusement satisfaisante, dans les données fournies par l'expérimentation. La *théorie nerveuse* est-elle plus en rapport avec les faits?

Elle fut énoncée tout d'abord, nous l'avons dit, par Addison. Les altérations des *ganglions semi-lunaires* et du *plexus solaire* sont considérées par Habershon comme le point de départ des symptômes asthéniques. Barlow suppose qu'il s'agit d'une névralgie spéciale du grand sympathique; Schmidt, de Rotterdam, invoque la lésion des ganglions semi-lunaires; Mattei, de Sienne, admet que la maladie d'Addison résulte d'une cachexie spéciale et d'une névrose, soit pri-

(1) Langlois et Charrin. *Soc. de biol.*, 1896.
(2) Pettit. Thèse de doct. ès sc., Paris, 1896.
(3) Langlois et Charrin. *Soc. de biol.*, 1896.
(4) Boinet. *Diminution de résistance des rats doublement décapsulés à l'action toxique de certaines substances.*

mitive, soit symptomatique, ayant toujours son siège dans le grand sympathique ou le ganglion semi-lunaire. L'altération des capsules si riches en filets nerveux, en rapports étroits avec les ganglions semi-lunaires contribuerait à précipiter l'évolution de cette maladie. Martineau se déclare partisan de la théorie émise par Mattei, opinion partagée la même année par Erichsen.

Jaccoud, s'appuyant sur sept observations dont nous avons cité les principales (Quckett, Monro, Meyer, Addison, Schmidt, van Andel, Habershon), défend sans réserve l'origine nerveuse de la maladie et pense que les lésions des glandes surrénales sont accessoires et secondaires [1].

Depuis, Ball, Monro, H. Greenhow, Pye Smith, Powel et Sutton, Jurgens, von Kahlden, Lancereaux ont donné des arguments nombreux en faveur d'une altération des filets sympathiques et des ganglions semi-lunaires. Pour Lancereaux, les capsules ne prennent aucune part à la genèse de la maladie ; lorsque les altérations dont elles sont le siège s'étendent aux filets nerveux, qui des ganglions se rendent à la capsule, les conditions favorables au développement de la maladie sont réalisées. C'est ce que l'on observe souvent dans la tuberculose de ces organes.

En comprenant ainsi la succession des phénomènes, on explique sans difficulté les faits de tuberculisation des capsules surrénales sans asthénie et sans mélanodermie, tant que les lésions n'ont pas dépassé la zone capsulaire proprement dite. La *périphérie franchie* et *les nerfs atteints*, les troubles apparaissent. Si l'irritation du centre sympathique abdominal est le plus important des troubles qui préparent la genèse de l'affection, il n'est pas nécessaire que la lésion soit double, la destruction d'une seule capsule, même en un point limité, bientôt suivie de l'irritation des filets nerveux les plus voisins, marquera la première phase du syndrome addisonien. Par suite, cette altération peut être différente de la tuberculose, et l'on sait que plusieurs faits indiscutables de mélanodermie existent dans le cours d'un cancer ou d'un sarcome de la capsule surrénale ; or, ces tumeurs sont parfois unilatérales.

Dans les observations anciennes, les altérations des filets du sympathique et des ganglions semi-lunaires étant, en général, très mal indiquées et même faisant défaut, Alezais et Arnaud ont cru pouvoir, s'appuyant sur leurs observations, soutenir que les altérations du système nerveux portaient sur la périphérie de la capsule et les ganglions péricapsulaires. Si l'on accepte la théorie nerveuse, est-il besoin de localiser à un territoire aussi restreint la zone d'irritation ?

Bien des observations semblent démontrer le contraire, en particulier celle de Raymond, où des tumeurs lymphadéniques prévertébrales avaient en partie détruit le plexus solaire. Le fait qui nous est personnel a la même signification.

Rappelons aussi les observations assez nombreuses citées par Ball, Féréol, Guermonprez, de caries vertébrales portant sur les dernières dorsales ou les premières lombaires compliquées d'abcès par congestion, d'infiltration tuberculeuse ou d'engorgements ganglionnaires avec retentissement sur les plexus nerveux avoisinants.

Niczkowski, Jeannin, Gubler ont même signalé la dégénérescence caséeuse des ganglions mésentériques comme seule lésion appréciable dans plusieurs

[1] JACCOUD. Sur les maladies bronzées. *Gaz. hebd.*, 1864.

faits de maladie d'Addison. Greenhow, outre les lésions de l'enveloppe celluleuse de la capsule, signale maintes fois des adhérences solides avec les organes voisins, tels que le diaphragme, le foie, le pancréas, la veine cave, les reins et l'estomac.

L'envahissement du tissu conjonctif péri-capsulaire ne peut manquer d'amener l'inclusion des nerfs des plexus solaire et surrénal au milieu d'un tissu dense et induré ; en effet, dans les cas où l'examen des nerfs a été poursuivi, leur enveloppe fibreuse a été trouvée hypertrophiée. En conséquence, on peut accepter que non seulement les tumeurs de la capsule surrénale, mais toutes les adénites chroniques de la région cœliaque, solaire et prévertébrale, les tumeurs des mêmes parties puissent irriter les plexus nerveux qu'on y rencontre.

A l'actif de la théorie nerveuse on a signalé certaines coïncidences dont la valeur nous paraît minime : telle l'observation de Schulz concernant un malade atteint de *sclérodermie*, d'*atrophie musculaire* et de maladie bronzée. L'association du *goitre exophtalmique* et de la maladie d'Addison constatée par Oppenheim et Marie a moins d'importance encore, puisque, contrairement aux névroses, l'affection qui nous occupe se développe en même temps que des lésions organiques manifestes.

On doit faire une exception pour l'observation, discutable d'ailleurs dans ses conclusions, de Kalindero et Babes où sont relevées les altérations de la moelle épinière et des racines antérieures, une atrophie presque complète des deux capsules et un épaississement avec induration du tissu conjonctif autour du plexus solaire.

Tizzoni (1889) admettait qu'il faut attribuer aux lésions nerveuses le syndrome addisonnien, s'appuyant sur ce que chez un lapin acapsulé il avait trouvé des lésions dégénératives du cerveau, du cervelet, des nerfs périphériques du 4e ventricule et des cornes de la moelle.

Le fait inverse se rencontrerait beaucoup plus fréquemment, c'est-à-dire que les lésions du système nerveux central, secondaires à l'intoxication, seraient constantes. Nageotte et Ettlinger ont étudié chez le chien les effets de l'intoxication addisonienne expérimentale après décapsulation, ils ont trouvé dans un grand nombre de cellules de la moelle la diminution des éléments *chromatophiles* en bordure et un état fissuraire très accentué du protoplasma (1). Dans le cerveau et le cervelet, lésions fissuraires analogues, surtout dans le cerveau; lésions chromatophiliques dans le cervelet.

Pendant quelque temps la maladie bronzée fut considérée aussi comme une des terminaisons banales des affections cachectiques. Gubler, Teissier, de Lyon, Monneret, Béhier, Martin, Magron, Hardy, G. Sée, Chatelain, Landois, d'Hurlaborde pensaient que les capsules surrénales, pas plus que le système nerveux sympathique, n'avaient d'influence sur la fonction chromatogène de la peau ; la coloration bronzée résulterait d'une formation exagérée de pigments sur place sous l'influence de la cachexie.

Il est impossible de présenter ici l'exposé complet de toutes les hypothèses émises sur la pathogénie de la maladie d'Addison. En réalité les deux seules

(1) NAGEOTTE et ETTLINGER. *Soc. biol.*, novembre 1896.

théories dont l'analyse mérite un certain développement sont : 1° la théorie de l'insuffisance capsulaire ; 2° la théorie nerveuse (irritation lente du sympathique abdominal).

Contre la *théorie capsulaire* se groupent toutes les observations où la maladie se développe avec des lésions peu accentuées des capsules, avec des lésions unilatérales peu étendues, avec absence de lésions. On doit y joindre les faits exceptionnels : observation de Martini, non-apparition de maladie bronzée chez un homme de 40 ans mort de tuberculose pulmonaire, malgré l'absence congénitale des capsules, les reins étant fusionnés en une masse unique — observation de Spender, mélanodermie très franche chez une femme de 55 ans à l'autopsie de laquelle on put constater que les capsules n'existaient pas.

La théorie nerveuse a cet avantage, ainsi que le fait remarquer Jaccoud, de donner une idée très satisfaisante de l'évolution de la maladie; les *vomissements*, les *douleurs épigastriques* et lombaires, avec ou sans irradiations dans les membres inférieurs, les *palpitations*, les *syncopes*, les *vertiges* accompagnés d'*asthénie progressive*, et suivis au bout d'un certain temps de l'apparition de la *mélanodermie* ne peuvent relever que d'un trouble nerveux du sympathique abdominal. L'asthénie s'explique par l'appel incessant du sympathique au centre cérébro-spinal, appel qui doit fatalement produire, au bout d'un certain temps, un épuisement du système nerveux, d'où ralentissement de toutes les fonctions auxquelles il préside.

On doit admettre aussi que si la maladie est parfois incomplète, réduite aux symptômes d'asthénie progressive avec vomissements et douleurs sans mélanodermie, c'est que le degré seul de l'irritation est à considérer dans la production de la coloration bronzée. Telle est l'opinion de Lancereaux et Laveran. L'irritation prolongée du système nerveux conduit à la pigmentation ; c'est parmi les phénomènes de la maladie d'Addison le degré ultime de l'excitation du sympathique abdominal (Guay)[1]. Cette explication est assez en accord avec la clinique, montrant que la mélanodermie est presque toujours un symptôme de la période avancée de la maladie.

Pour expliquer la *mélanodermie*, quatre hypothèses ont été présentées. Dans la *première* (Béhier, Martin-Magron), *les cellules épithéliales* produiraient sur place et de toutes pièces le pigment; d'après Chatelain, l'activité de ces cellules ne se révélerait que par suite d'une excitation du sympathique.

Une *seconde* opinion énoncée par Brown-Séquard, Testelin, Duclos, suppose que les capsules surrénales ont pour fonction de faire subir une modification spéciale à la matière douée de la propriété de fournir du pigment. Comment concilier cette théorie avec l'absence congénitale des capsules, ou avec les observations de destruction de la capsule sans mélanodermie (Rokitansky, Mattei, Buhl)?

Dans une *troisième* théorie, *le pigment viendrait du sang*, mais sa répartition et sa production seraient sous la dépendance d'une excitation du grand sympathique (von Kahlden, Nothnagel et Riehl).

Enfin, quatrième hypothèse, le pigment serait emmagasiné et distribué par les *cellules dermiques* dites *chromoblastes*, corpuscules pigmentaires analogues à ceux que l'on trouve chez certains animaux inférieurs; leur fonction serait

(1) C. Guay. *Essai sur la pathogénie de la maladie d'Addison*. Thèse de Paris, 1893.

présidée comme celle des chromoblastes de la grenouille par des nerfs spéciaux (Raymond, Guay) ([1]).

Traitement. — 1° *Traitement symptomatique.* — On serait tenté, en présence d'une maladie où n'existe peut-être pas un seul fait authentique de guérison, d'abandonner toute idée de traitement. Malgré cela, beaucoup d'auteurs, au premier rang desquels il faut placer Greenhow, conseillent des médications sinon curatives, au moins susceptibles d'enrayer la marche de la maladie et l'éclosion des accidents. C'est aux reconstituants et entre autres à l'huile de foie de morue que Greenhow donnait la préférence. Il lui substituait, quand elle était mal tolérée, la glycérine unie au sesquichlorure de fer. Parmi les autres toniques, on a conseillé les préparations de quinquina. Mais plus particulièrement encore, on a préconisé la suralimentation quand l'état des fonctions digestives le permettait.

Contre les vomissements, on peut employer l'eau chloroformée, la créosote, l'eau-de-vie, les boissons effervescentes ou glacées, l'éther, les inhalations d'oxygène ou bien encore une révulsion énergique au creux de l'estomac, sinapisme, vésicatoire, pulvérisations d'éther.

Greenhow conseille de ne pas faire usage de purgatifs contre la constipation, car, dit-il, cette intervention a souvent été le point de départ d'une diarrhée incoercible. Jaccoud et Semmola ([2]) parlent de l'emploi de l'électricité dans la période asthénique et terminale de la maladie; les effets de cette méthode thérapeutique, qui mérite sans doute d'être reprise, sont encore aujourd'hui très mal déterminés.

On peut enfin, à l'exemple de Brown-Séquard, Abelous et Langlois, expérimenter les injections de suc capsulaire. C'est un moyen détourné de savoir si réellement la destruction des capsules entre pour la plus grande part dans la pathogénie de cette affection.

2° *Opothérapie surrénale.* — Les expériences de Brown-Séquard, en montrant l'importance de la sécrétion interne des capsules surrénales, ont ouvert le champ à une nouvelle méthode thérapeutique. Expérimentalement, Brown-Séquard avait prouvé que l'injection d'extrait de capsules surrénales à l'animal décapsulé permettait une survie de quelques heures et supprimait les phénomènes convulsifs terminaux.

Abelous et Langlois obtinrent les mêmes résultats; ils essayèrent en outre de greffer les capsules surrénales et constatèrent une interruption momentanée dans la marche des accidents, mais Gilbert et Carnot ont fait remarquer que dans ces conditions les greffes avortent, et que, par conséquent, la méthode équivaut à une injection prolongée d'extrait.

En tout cas, ces expériences semblent autoriser l'emploi de l'opothérapie surrénale.

Mais on sait, d'autre part, que la suppression de la glande empêche la neutralisation d'une substance toxique circulant dans le sang, et rattachée par Albanese, Marino Zuco, Dutto à la *neurine*, dont Supino, Abelous et Langlois ont pu constater *l'action curarisante. Aussi peut-on se demander si l'extrait de capsule surrénale n'est pas lui-même toxique?*

([1]) L. Raymond. De la pigmentation dans la maladie d'Addison. In *Arch. de phys.*, 1892.
([2]) Semmola, De la pathogénie nerveuse dans la maladie d'Addison. *Congrès de Londres*, 1881. *Gaz. hebd.*, 1881.

En effet, Foa et Pellacani ont établi que cet extrait était plus toxique que celui des autres organes, opinion combattue d'ailleurs par Alexandre, Mattei, Alezais et Arnaud, affirmant, eux aussi, qu'à l'état frais la substance surrénale ne contient pas de principe actif.

Cependant Gluzinsky par *injection intra-veineuse de suc capsulaire*, détermine des *paralysies* des membres postérieurs avec accélération de la respiration et du cœur. Oliver et Schäfer observent de même, après injection de 30 centigrammes de glande fraîche chez la grenouille, une paralysie transitoire.

En outre, Cybulski constate l'action *vaso-constrictive*, très nette, de l'extrait capsulaire et pense qu'elle peut être expliquée par une influence toxique sur les centres vaso-moteurs. Swale Vincent, reprenant ces expériences, conclut que les extraits capsulaires ont une action spécifique et pense même que la portion médullaire seule peut produire les effets obtenus. Les recherches de Langlois, celles de Boinet, sont venues confirmer le rôle attribué à l'intoxication. L'action la plus nette de l'extrait surrénal serait *vaso-constrictive*, d'où le nom de *sphygmogénine* proposé par Frænkel.

Cette notion est définitivement établie, grâce aux recherches d'Oliver et Schäfer, de Cybulski, de Vincent, de Langlois, Guinard et Martin, sur l'effet cardio-vasculaire du suc surrénal : il résulte de leurs expériences qu'après une seule injection le rythme cardiaque est modifié, le cœur ralenti, arythmique, phénomènes résultant d'une action excitatrice sur les centres bulbaires du pneumo-gastrique, tandis qu'on note une vaso-constriction périphérique intense amenant une hypertension artérielle due, soit à une action directe de l'extrait sur les vaisseaux, soit à une action sur les centres vaso-moteurs. Bardier et Frænkel ont montré dernièrement que la sphygmogénine favoriserait aussi la sécrétion rénale.

Quelle est la nature de la sphygmogénine? On a cru pouvoir l'identifier avec la pyro-catéchine (Muhlmann). D'après Moore, elle serait un dérivé de la pipéridine; mais, pour Velich, qui a répété ces recherches, il ne faudrait accepter ces conclusions qu'avec beaucoup de réserve.

Gourfein a cherché à isoler plusieurs principes actifs. En traitant par l'alcool l'extrait aqueux de capsules, il a obtenu un précipité albumineux dénué de toute propriété toxique, tandis que les substances solubles dans l'alcool se sont montrées très actives et inaltérables à la chaleur. Dubois a, par contre, isolé une substance soluble dans l'alcool, toxique, inutilisable, et une substance insoluble active; il a surtout bien montré que les conditions susceptibles de faire varier la toxicité des extraits tenaient à trois causes :

1° La susceptibilité particulière de l'animal inoculé, et les conditions de fatigue ou de surmenage dans lesquelles il se trouve au moment de l'inoculation;

2° L'origine même de l'extrait, qui se montre plus actif, s'il provient d'un animal jeune, non apprivoisé, surmené, ou nourri avec une alimentation avariée;

3° A la région d'où il provient, la région médullaire étant plus active que la corticale.

Pour Langlois, la sphygmogénine serait partiellement détruite dans le foie, soit à l'état normal, soit au cours des intoxications provoquées.

Le même auteur a montré que les solutions ozonisées et les solutions avec oxydase ont une action toxique moindre; ses recherches permettent de concevoir comment l'extrait capsulaire serait détruit dans l'organisme [1].

Ajoutons que Stilling chez le lapin, Pettit chez l'anguille, Caussade sur des cobayes, ont noté l'hypertrophie des capsules surrénales après des injections d'extrait pratiquées chez ces différents animaux.

De ces expériences, est-il possible de dégager les propriétés physiologiques communes à la substance toxique des animaux décapsulés et à celle retirée de l'extrait des capsules surrénales. Identiques d'après certains auteurs (Gourfein et Dubois), il semble, disent Gilbert et Carnot, qu'on ne pourra résoudre ce problème qu'après avoir étudié *in vitro* la neutralisation du poison circulant chez les animaux acapsulés au moyen de l'extrait emprunté aux animaux sains. On doit se demander si cette neutralisation est une action vitale qui disparaît avec la mort cellulaire de la glande, ou si c'est une action chimique reproductible *in vitro* et transmissible à l'extrait. Dans ce cas seul, l'opothérapie serait logique [2].

Quoi qu'il en soit, si on étudie les cas d'*opothérapie* publiés par les auteurs, on constate que deux méthodes thérapeutiques peuvent être employées : soit celle des injections d'*extraits aqueux* ou *glycérines*, soit l'*ingestion de capsules* en nature.

Le premier procédé semble devoir être rejeté, et cela pour plusieurs raisons (Epelbaum).

1° Les extraits sont trop peu connus et leur action par trop variable pour qu'on puisse les employer d'une manière scientifique;

2° Les injections sont toujours douloureuses;

3° L'extrait glycériné semble avoir une action nécrosante sur les tissus (Caussade);

4° Très fréquemment, même en ayant soin de prendre les précautions les plus minutieuses, des accidents septiques se sont montrés.

L'idée de faire absorber en nature les capsules surrénales remonte à Oliver et Schäfer; cette méthode fut surtout employée par Béclère et P. Marie. Les résultats en ont été consignés dans les thèses d'Epelbaum et de Dupaigne [3]. La quantité de glandes absorbée chaque jour est variable. P. Marie est arrivé progressivement à 2 grammes, mais Béclère a considérablement dépassé cette dose, puisque son malade prenait jusqu'à 25 grammes par jour.

On constate de grandes différences dans le mode d'action, suivant la provenance de la glande; P. Marie a remarqué que celles du bœuf sont fréquemment altérées, mais celles du veau seraient presque toujours saines. L'âge de l'animal a aussi une grande importance.

On devra commencer par des doses faibles et ne les augmenter que progressivement. Quelques signes d'intolérance tels que nausées, vertiges, bouffées de chaleur, asphyxie des extrémités (P. Marie), sensation de gêne épigastrique, pourront aider à reconnaître la limite qu'il ne faut pas dépasser.

Boinet a noté, chez un malade qui avait voulu forcer la dose thérapeutique,

(1) *Soc. de Biol.*, 1897.

(2) Voir également : Guihal. Le syndrome addisonien, ses formes cliniques, son traitement. *Gaz. des hôp.*, 1901.

(3) Dupaigne. *Opothérapie chez les addisoniens.* Thèse de Paris, 1896.

des phénomènes nerveux se traduisant par une impossibilité de rester en place, un caractère irritable, des tiraillements dans les muscles, tandis que les mains présentaient un tremblement continuel, involontaire, exagéré par le mouvement. A propos de cette observation, il fait remarquer l'analogie clinique et pathogénique de ce tremblement avec celui qui est lié à l'hyperthyroïdisation, et rappelle qu'on a signalé une certaine action vicariante entre les fonctions thyroïdiennes et celles des capsules surrénales ; de Cérenville n'a-t-il pas amélioré quelques addisoniens par l'extrait de corps thyroïde ?

Le médicament sera administré soit en nature dans du bouillon, dans du pain azyme, avec une purée de légumes pour en masquer le goût, soit sous forme de glande desséchée, dans des capsules de gélose, chaque capsule contenant environ 10 centigrammes.

Les recherches de Stilling, de Pettit, de Caussade, permettent d'espérer qu'en administrant l'extrait glandulaire, avant la destruction totale des capsules, on pourrait provoquer une hypertrophie compensatrice des portions restées saines et régénérer la sécrétion sur le point de faire défaut.

Les résultats obtenus montrent malheureusement que les effets thérapeutiques sont loin de répondre à cette manière de voir.

Si nous cherchons à classer, comme Gilbert et Carnot l'ont fait, les différentes observations où cette méthode fut employée, nous pourrons les diviser en quatre groupes :

1° Celles où le traitement par l'opothérapie eut un résultat nocif (Foa-Pellacani, Zuco, lui attribuent la mort de leurs sujets ; Pitres constate consécutivement une aggravation de l'état général) ;

2° Celles où le résultat fut nul (Abelous, Langlois, Charrin, Chauffard, Grainger-Stewart, Darier, P. Marie, Galliard) ;

3° Celles où l'on put constater l'amélioration d'un symptôme, qu'il s'agisse de l'*asthénie* (observations de Langlois, Maragliano, P. Marie, Dieulafoy, Pech, Osler, Spillmann, Hayem, Widal, Vollbracht ; ou de la *mélanodermie* (communication orale de Faisans, *in* thèse de Dupaigne) ; ou des *vomissements* (Rolleston) ;

4° Enfin quelques faits de guérison, dont le premier en date est celui de Béclère qui, pendant un mois, fit ingérer à son malade des capsules crues et hachées, à la dose de 2 capsules en moyenne par jour, puis pendant 4 mois pratiqua des injections d'extrait hydro-glycériné à la dose quotidienne de 1 à 2 centimètres cubes. Ce n'est que deux mois environ après le début du traitement que l'amélioration des symptômes devint manifeste, la guérison complète et persistante.

Cette observation resta, pendant longtemps, la seule démonstrative ; mais, par contre, dans presque tous les cas où l'opothérapie fut essayée, on nota l'augmentation de la pression sanguine, et l'accroissement de la diurèse.

Rappelons encore que le *syndrome addisonien* peut se montrer consécutivement à des lésions gommeuses des capsules surrénales (observations de Birch-Hirschfeld, Andrew, Gaucher, Sacaze, Chiperovitch). Dans le dernier fait, celui de Chiperovitch, l'application du traitement spécifique aurait amené une guérison complète ; il y a donc là une indication thérapeutique des plus précieuses.

Hadra et Œstreich ont publié l'observation d'une femme de 55 ans, chez laquelle la laparotomie permit d'enlever une petite tumeur constituée par une

capsule surrénale tuberculeuse. A la suite de cette intervention, la malade, qui ne présentait que des troubles digestifs et des douleurs épigastriques, aurait été considérablement améliorée.

Tout récemment Kinnicut a rapporté 48 observations de maladie d'Addison traitées par l'*opothérapie surrénale*. Les résultats obtenus furent les suivants : 6 malades furent guéris, 22 seulement améliorés; sur 18 le traitement ne provoqua aucun changement, 2 par contre furent aggravés.

Brunet [1] relate 3 observations de maladie bronzée dans lesquelles l'opothérapie a donné d'excellents résultats. L'auteur, en indiquant les deux propriétés principales de l'extrait qui relève les forces, tonifie le cœur et les vaisseaux en élevant la pression sanguine, montre que l'on peut élargir considérablement le champ d'action de l'opothérapie surrénale.

[1] Thèse de Paris, 1901.

PATHOLOGIE DES ORGANES HÉMATOPOÉTIQUES

ET DES

GLANDES VASCULAIRES SANGUINES

MOELLE OSSEUSE, RATE, GANGLIONS, THYMUS, THYROÏDE

Par H. ROGER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine, médecin des hôpitaux

---

CHAPITRE PREMIER

CONSIDÉRATIONS PRÉLIMINAIRES

Les diverses parties de l'organisme sont reliées entre elles par des connexions si intimes que toute modification survenant en un point quelconque, retentit sur l'économie entière. Cette loi, qui s'applique également aux manifestations physiologiques et pathologiques, nous amène à conclure qu'il n'y a pas une maladie qui puisse rester locale.

Pour faciliter les descriptions, on peut grouper en quatre classes les procédés qui assurent la solidarité des diverses parties de l'organisme. Ce sont : les synergies fonctionnelles, les contiguités d'organes, les connexions vasculaires, les connexions nerveuses ([1]).

Sous le nom de synergies fonctionnelles, nous comprenons les relations qui permettent à des parties, distinctes au point de vue anatomique, de concourir à l'accomplissement d'une même fonction. Le système neuro-musculaire, comprenant la cellule nerveuse, le nerf, le muscle, représente en physiologie comme en pathologie une véritable unité. La synergie fonctionnelle peut unir, en vue d'une même fonction, des parties distinctes et éloignées, semblant n'avoir entre elles aucune relation. Ainsi, le foie et le rein travaillent de concert à la dépuration organique : le foie, en donnant aux substances azotées excrémentitielles la forme d'urée, fournit au rein le diurétique naturel, nécessaire à sa sécrétion.

Il est inutile d'insister sur le deuxième procédé. Les contiguités d'organes exercent un rôle pathogénique facile à saisir. La compression de certaines parties par les tumeurs, les abcès, les épanchements, la propagation par voisinage des lésions inflammatoires, représentent des exemples bien connus de ce processus pathologique.

([1]) Roger. Processus pathogénique de deuxième ordre. *Traité de pathologie générale*, t. III, p. 483. Paris, 1899.

Les connexions vasculaires sont encore plus importantes. En reliant entre elles les parties les plus éloignées, les vaisseaux servent de vecteurs à des productions solides ou à des matières dissoutes. En agissant sur le cœur, nombre de processus morbides troublent l'apport du sang et, par ce mécanisme détourné, retentissent sur l'économie entière.

A côté du milieu humoral, dont le système vasculaire assure la régulation, il faut faire une place au milieu dynamique régi par le système nerveux. Toute excitation, quelque limitée qu'on la suppose, pourra, par une série d'actes réflexes, être suivie, dans les parties les plus éloignées et les plus diverses, de modifications sensitives, motrices, vaso-motrices, sécrétoires, nutritives. Ces troubles fonctionnels, pour peu qu'ils se prolongent ou se répètent, aboutissent à des altérations organiques : les lésions que nous avons coutume de décrire en anatomie pathologique ne sont, en effet, que l'expression histo-chimique de modifications nutritives survenues sous l'influence de causes pathogènes agissant directement sur les cellules ou indirectement par le système nerveux.

Ainsi, dès qu'un trouble se produit sur un point de l'économie, on voit survenir des manifestations de second ordre, qui deviennent elles-mêmes le point de départ de réactions de troisième ordre et ainsi de suite.

Ces considérations théoriques conduisent à étudier systématiquement, dans chaque maladie, toutes les parties de l'organisme, c'est-à-dire les organes, les tissus, les humeurs. Quelle que soit l'affection qu'on envisage, on peut être presque certain de déceler des modifications multiples, beaucoup plus étendues et plus nombreuses qu'on ne le soupçonnait autrefois.

L'attention s'est d'abord portée sur les organes d'exploration facile, sur ceux du moins dont les altérations se traduisent par des troubles ou des lésions aisément appréciables. On a étudié le foie, le rein, le cœur, le système nerveux, et l'on s'est vite aperçu qu'ils étaient presque constamment touchés, au cours des maladies infectieuses ou toxiques. Si d'autres parties ont été négligées, c'est peut-être parce que leurs altérations sont difficilement appréciables et ne peuvent être décelées que par une technique assez délicate, peut-être parce que leur physiologie est mal connue et leur pathologie à peine ébauchée.

Ce n'est que dans ces dernières années qu'on a compris quel intérêt s'attache à l'étude systématique de tous les organes et de tous les tissus au cours des maladies les plus diverses. L'attention s'est surtout portée sur les infections[1]. On a bientôt reconnu que les agents microbiens modifient la structure de tout l'organisme. Il n'est pas un organe, pas un tissu, pas une cellule qui soit à l'abri des toxines, qui n'en subisse l'influence, ou n'en ressente les effets. Cette conclusion, qui découle nettement des recherches anatomo-pathologiques, reçoit une démonstration indirecte des études hématologiques qui ont pris, aujourd'hui, une si grande importance. C'est surtout à déterminer les variations quantitatives et qualitatives des globules blancs que se sont attachés la plupart des auteurs. Le rôle si important qui est dévolu à ces cellules dans la protection de l'organisme, soit qu'elles exercent leur action phagocytaire, soit qu'elles produisent des ferments ou sécrètent des substances bactéricides ou antitoxiques, justifie l'intérêt qui s'attache à leur histoire. Il a

[1] On trouvera l'étude complète des modifications que les maladies infectieuses déterminent dans les organes hématopoétiques et les glandes vasculaires sanguines, dans notre récent ouvrage : *Les maladies infectieuses*, p. 679-774. Paris, Masson et Cie, éd., 1902.

été établi ainsi que, dans la plupart des processus morbides, le nombre des globules blancs subit d'importants changements. Rien d'instructif à cet égard comme l'histoire de la suppuration. A l'état normal, le sang renferme par millimètre cube 6000 leucocytes, ce qui fait, pour les 5 litres que possède le corps humain, 30 milliards. Le pus, ayant en moyenne 125 000 cellules blanches par millimètre cube, en renferme par litre 125 milliards et en contient quatre fois plus que la masse totale du sang. L'excès des leucocytes semble s'expliquer par une leucocytose préalable. Au lieu du chiffre normal de 6000, le sang, dans les cas de suppuration, renferme par millimètre cube 15 à 20000 et même 36 000 leucocytes. Des variations analogues, quoique moins marquées en général, peuvent s'observer dans la plupart des infections, des intoxications, ou même dans certaines conditions qui ressortissent autant à la physiologie qu'à la pathologie : l'inanition, par exemple.

Dès lors, une nouvelle question se pose. D'où proviennent ces nombreuses cellules ? C'est à ce problème que se sont attachés les observateurs contemporains. On est arrivé peu à peu à cette conclusion que la leucocytose suppose une suractivité de certains organes ou de certains tissus, et notamment des ganglions lymphatiques, de la rate et de la moelle des os. Puis, essayant de préciser davantage, on a pensé que chacun de ces trois appareils a la propriété de donner naissance à une variété de leucocytes : les lymphocytes proviendraient des ganglions lymphatiques, les leucocytes à noyau polymorphe résulteraient, pour une part, de la transformation des grands mononucléaires, transformation qui aurait lieu dans le sang lui-même, mais le plus grand nombre proviendrait de la moelle des os. Enfin, les éosinophiles représenteraient un groupe spécial, et naîtraient certainement de la moelle osseuse; leur présence dans le sang indiquerait une suractivité de ce tissu. Quelques auteurs pensent même que la relation est si bien établie qu'il leur suffit de constater l'éosinophilie pour affirmer que la moelle osseuse est atteinte: il leur paraît inutile de baser leur assertion sur des examens nécroscopiques.

Les recherches les plus récentes démontrent que cette opinion est erronée. Les maladies, et notamment les maladies infectieuses, ont pour effet de ramener l'organisme à un état fonctionnel plus jeune que ne l'indique l'âge réel du malade. Or, aux premières périodes de la vie, les différents organes hématopoétiques renferment les mêmes variétés cellulaires. Plus tard, une différenciation se produit, mais la maladie a justement pour résultat de faire revivre les stades antérieurs. C'est un point que nous avons essayé de mettre en évidence à plusieurs reprises. M. Dominici arrive de son côté à une conclusion analogue. Cet auteur admet avec juste raison que le système hématopoétique représente une unité anatomique, mais une unité complexe résultant de l'intrication de deux variétés de tissu : l'un dont le type le mieux différencié est représenté par le ganglion lymphatique, c'est le tissu lymphoïde; l'autre, représenté par la moelle des os, c'est le tissu myéloïde. Or, dans un grand nombre de circonstances, la différenciation cesse et les cellules qui semblaient disparues réapparaissent. D'après M. Dominici, la splénectomie, si elle est suivie d'infections atténuées et prolongées, fait apparaître dans la moelle des os des îlots d'apparence lymphoïde; si elle est suivie de saignées répétées et d'infection, les ganglions mésentériques prennent certains des caractères de la rate. Enfin, dans d'autres circonstances, le ganglion et la rate acquièrent certaines propriétés de la moelle osseuse ; c'est ce qui a lieu notamment dans

la rate des animaux soumis à des saignées répétées et infectés avec du bacille typhique (1).

L'apparition fréquente d'éléments analogues à ceux de la moelle des os dans les circonstances les plus diverses, les profondes modifications que subit ce tissu dans les conditions physiologiques ou pathologiques, nous engagent à commencer par son étude l'histoire des organes hématopoétiques.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE DE LA MOELLE OSSEUSE

NOTIONS PRÉLIMINAIRES D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE NORMALES

Considérée pendant longtemps comme un tissu de remplissage, ayant simplement pour but d'assurer la solidité de l'os sans en augmenter le poids, la moelle osseuse nous apparaît aujourd'hui comme exerçant dans l'économie des fonctions aussi nombreuses qu'importantes. Cette conception nouvelle ne s'est imposée qu'avec une certaine difficulté. C'est qu'en effet les éléments cellulaires, qui représentent évidemment la partie active, diminuent et disparaissent avec l'âge; de la graisse les remplace, de telle sorte que la moelle semble perdre toute importance fonctionnelle. Elle tombe à l'état de repos. Mais survienne une condition nouvelle, physiologique ou pathologique, qui exige une production de leucocytes ou d'hématies, aussitôt la graisse se résorbe, les cellules prolifèrent, et finissent parfois par devenir aussi nombreuses que chez les sujets jeunes : au lieu de la coloration jaune qu'elle présente chez l'adulte, la moelle devient rouge, comme au début de la vie : elle reprend le caractère fœtal. Ainsi, contrairement à ce qui a lieu pour la plupart des autres parties de l'organisme, l'examen histologique suffit à nous renseigner sur le degré d'activité de la moelle osseuse.

Les données que fournit le microscope peuvent être complétées par l'analyse chimique, qui a l'avantage de porter sur la totalité du tissu. Les deux méthodes donnent des résultats concordants : par le dosage de l'eau et de la graisse, on apprécie l'activité fonctionnelle de la moelle; mais c'est seulement par l'examen microscopique qu'on peut déterminer quels sont les éléments cellulaires qui entrent en jeu.

On sait qu'à l'état normal la moelle osseuse, chez l'adulte, paraît simplement constituée par de la graisse. Une étude plus attentive permet de reconnaître qu'il s'agit en réalité d'un tissu d'une texture bien déterminée. L'examen des coupes est, à ce point de vue, absolument démonstratif : il établit que, chez tous les êtres, la moelle osseuse est construite sur le même plan général; mais elle présente des différences de détail, assez marquées suivant l'espèce qu'on envisage.

Chez le lapin, on peut distinguer sur les coupes trois zones concentriques :

(1) Voir notamment le dernier mémoire de Dominici, sur le plan de structure du système hématopoétique des mammifères. *Arch. de méd. exp.*, juillet 1901.

La zone centrale est constituée par l'artère principale à parois épaisses, qui est engainée dans les trois quarts de sa circonférence par un large sinus sanguin, rempli de globules rouges, mélangés à de nombreux leucocytes;

La zone moyenne, qui représente le véritable tissu médullaire, est constituée par un réseau de fibrilles minces et déliées, dont les anastomoses circonscrivent de larges aréoles arrondies ou polygonales. Les espaces ainsi délimités sont occupés par les cellules graisseuses. Aux points nodaux, qui répondent aux angles de plusieurs polygones, on trouve en général un amas de quelques cellules, quatre à cinq le plus souvent;

La zone corticale est formée, comme la précédente, de fibrilles anastomosées: mais celles-ci sont plus serrées et circonscrivent de petites logettes renfermant, les unes de la matière amorphe, les autres des cellules au nombre d'une ou deux.

La moelle des os contient deux séries de formes cellulaires : les unes destinées à la formation des leucocytes, les autres à la production des cellules à hémoglobine.

Les cellules de la série leucocytaire ou myélocytes sont des éléments ayant généralement de 14 à 20 μ; ils ont l'aspect des leucocytes mononucléaires, mais s'en distinguent par la présence de granulations protoplasmiques analogues à celles qu'on trouve dans les leucocytes polynucléaires du sang. Suivant leurs aptitudes tinctoriales, les granulations sont divisées en oxyphiles ou éosinophiles, pseudo-éosinophiles, neutrophiles, basophiles; ce sont les myélocytes neutrophiles qui sont le plus abondamment répandus. On trouve ensuite toute une série de cellules qui établissent une transition entre le myélocyte ou mononucléaire granuleux et le polynucléaire qui quittera la moelle pour pénétrer dans la circulation.

La moelle osseuse donne également naissance aux globules rouges. On y constate, en effet, la présence d'éléments qui permettent de suivre les diverses étapes de l'évolution des globules rouges nucléés.

On trouve enfin un certain nombre de cellules géantes pourvues d'un gros noyau bourgeonnant, arrondi ou contourné sur lui-même.

La moelle osseuse de l'homme est formée d'un tissu aréolaire rempli de graisse et parcouru par plusieurs sinus plus petits et moins bien délimités que chez le lapin. Les cellules sont peu nombreuses. A peine sur chaque coupe en voit-on une ou deux appartenant au type des normoblastes ou des myélocytes. La moelle de l'homme est donc beaucoup moins riche en éléments cellulaires que la moelle du lapin adulte; elle semble présenter une plus grande tendance vers l'évolution conjonctive, car elle renferme un grand nombre de cellules fusiformes appliquées contre les parois trabéculaires.

Non seulement il n'y a pas de couches séparant les différentes parties de la moelle et délimitant des lobules nets, mais même à la périphérie de la coupe on ne voit pas de couche corticale formée par la condensation des fibrilles comparable à celle qu'on trouve chez le lapin. La moelle humaine est simplement limitée à la périphérie par une fibrille un peu plus épaisse que celle du reste de la coupe.

La description anatomique et histologique de la moelle osseuse permet de comprendre son rôle hématopoétique.

Certains auteurs ont tenté de mettre en lumière la fonction hématopoétique de ce tissu en restreignant ou en activant la formation des globules rouges.

Danilewsky et Selensky(1) ont montré, dans cet ordre d'idées, que l'injection intra-péritonéale de rate ou de moelle osseuse jeune accroît, chez les animaux en expérience, le nombre des globules rouges nucléés. Si on augmente la masse sanguine, comme l'a fait Rebustello(2), en injectant du sang dans la cavité abdominale du chien et du cobaye, on constate une diminution manifeste du nombre des globules rouges néoformés par la moelle osseuse. D'autre part, les saignées répétées amènent une augmentation considérable des éléments colorés de la moelle et font apparaître beaucoup de figures caryocinétiques.

Le rôle du tissu médullaire dans la production des leucocytes a donné lieu également à de nombreuses recherches expérimentales.

Bizzozzero, après avoir constaté que pendant l'été la moelle osseuse de la grenouille est en état d'activité et présente un aspect lymphoïde, tandis que pendant l'hiver elle est graisseuse, c'est-à-dire au repos, recherche le nombre des éléments blancs et des cellules rouges dans le sang de ces animaux, aux deux périodes de l'année. La proportion, qui est de 5,88 leucocytes pour 100 érythrocytes en hiver, monte en été à 8,97 pour 100. Il semble donc bien que dans ce cas le nombre des globules blancs du sang soit en rapport avec l'état de la moelle des os.

Neumann (3) a recherché directement le nombre des globules blancs dans le sang de la veine du fémur de la grenouille. Il découvre cette veine et comprime l'os avec une pince ; un peu de sang s'écoule du vaisseau incisé ; ce sang, que l'on peut recueillir à l'aide d'un tube capillaire, contient un grand nombre de globules blancs.

Des expériences analogues peuvent être faites sur des mammifères. Opérant sur le chien, Roïetzky (4) compte les globules blancs de l'artère nourricière du tibia et de la veine correspondante. A l'état normal, il y a un peu plus de leucocytes dans la veine que dans l'artère, mais cette différence n'excède pas ce que l'on observe dans toutes les régions du corps. Au contraire, chez des chiens présentant de la leucocytose pathologique, le nombre des globules blancs est beaucoup plus grand dans la veine ; les globules, que cet auteur considère comme des leucocytes âgés (globules blancs mûrs), sont les plus abondants.

Arnold (5) cherche également, mais par des moyens différents, à démontrer le passage dans le sang des globules blancs formés dans la moelle. Il injecte à des lapins, dans le canal médullaire du fémur, des poudres inertes, cinabre ou noir de fumée, tenues en suspension dans de l'eau salée. Les grains colorés sont englobés par les cellules de la moelle et se retrouvent bientôt dans les globules blancs que renferment les différents organes. Comme on pourrait objecter que la matière colorante a diffusé dans le sang par suite des désordres qu'a dû provoquer l'injection du liquide, sous une certaine pression, Arnold reprend l'expérience. Il introduit dans l'os des cylindres de gomme renfermant les mêmes substances, et il obtient des résultats identiques. Il insère dans le tissu

(1) Danilewsky und Selensky. Ueber die blutbildende Eigenschaft der Milz und des Knochenmarkes. *Pfluger's Archiv*, LXI, p. 264.

(2) Rebustello. Influence de l'augmentation de la masse sanguine sur le pouvoir hématopoétique de la moelle osseuse. *Arch. de biol.*, XXII, I, 1894.

(3) Neumann. *Berliner klin. Woch.*, 1878, p. 131.

(4) P. Roïetzky. *Arch. des sciences biologiques* (Saint-Pétersbourg), V, p. 241, 1897.

(5) Arnold. Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarkes. *Virchow's Archiv*, vol. 140, 1895, p. 411.

médullaire un fil de fer, et il retrouve dans la moelle et dans les organes des cellules contenant un sel de fer sous forme de grains jaunes. Ces expériences établissent donc le passage des globules blancs de la moelle osseuse dans le sang et dans les diverses parties de l'économie.

Quelques auteurs ont encore attribué une autre fonction à la moelle des os. Ce tissu serait un centre de réfection des globules rouges décrépits, qui seraient amenés dans la moelle osseuse, y seraient remaniés et transformés en globules neufs; ou bien leur matière colorante servirait à la formation de nouveaux globules. La présence de blocs de pigment dans certaines cellules des moelles en activité semble bien démontrer que des globules rouges y sont détruits.

Ce n'est pas seulement dans la production des éléments figurés du sang que la moelle osseuse joue un rôle, elle semble également capable de donner naissance, surtout dans les cas pathologiques, à des matières solubles; celles-ci, résultant toujours d'une sécrétion cellulaire, la prolifération qu'on observe au cours des maladies donne un appui à cette conception. Heidenhain a voulu préciser davantage; il pense qu'il faut localiser la fonction sécrétoire dans les cellules géantes; l'expérience démontre, en effet, que ces éléments sont dénués, à peu près totalement, de la propriété d'englober les corps étrangers.

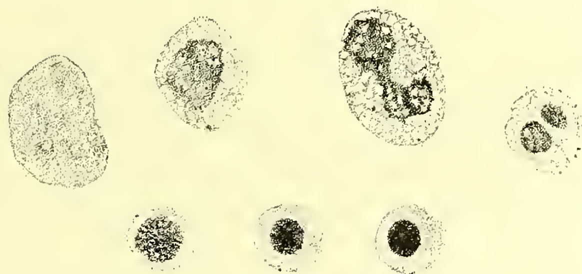


Fig. 71. — Cellules de la moelle des os.

Rangée supérieure de gauche à droite : 1° cellule constituée par un noyau volumineux et un protoplasma très mince; 2° myélocyte; 3° cellule intermédiaire entre les myélocytes et les polynucléaires; 4° polynucléaire. Ces trois dernières cellules renferment des granulations non colorées par l'éosine.

Rangée inférieure : trois globules rouges nucléés contenant des noyaux d'aspects différents.

Nous croyons inutile d'insister sur les propriétés reconnues depuis longtemps à la moelle osseuse. On sait depuis Duverney, Bichat, Cruveilhier, Gros, que ce tissu est doué d'une vive sensibilité, surtout dans les parties périphériques et dans celles qui sont rapprochées du canal nourricier. A peine si nous avons besoin de rappeler son rôle dans la nutrition et la régénération des os[1]. Enfin, si la moelle sécrète, elle est capable d'absorber. Les expériences déjà anciennes de Dubuisson-Christot[2] établissent que les substances introduites dans le canal médullaire des os longs passent rapidement dans la circulation, plus rapidement même que lorsque l'injection est poussée dans le péritoine ou dans le foie. On peut rapprocher de ces faits la résorption facile de la graisse et son passage dans le sang, en cas de fracture ou d'ostéomyélite.

En résumé, la moelle osseuse peut être considérée aujourd'hui comme remplissant des fonctions hématopoétiques extrêmement importantes. Elle agit peut-être en sécrétant des substances solubles; elle agit surtout en fournissant à l'organisme les éléments figurés, leucocytes et érythrocytes, dont il a besoin.

(1) Ollier. De la moelle des os et de son rôle dans l'ossification. *Journal de la physiologie*, 1863. — Goujon. Recherches exp. sur les propriétés physiologiques de la moelle. *Journal d'anatomie et de physiologie*, 1869.

(2) Dubuisson-Christot. Sur la moelle des os longs. *Thèse de Paris*, 1865.

Variations du tissu ostéo-médullaire dans les diverses conditions physiologiques. — L'aspect de la moelle des os varie suivant une foule de circonstances physiologiques ou pathologiques.

Chez les individus jeunes la moelle, de coloration rouge, est parcourue par de nombreux capillaires et renferme une assez grande quantité de sang. En étudiant ce tissu chez des lapins dont le poids ne dépassait pas 1 kilogramme, nous avons vu que les aréoles sont nettement dessinées; mais elles sont petites et, par conséquent, la graisse est peu abondante. Les travées sont remplies de cellules appartenant aux diverses variétés. Les éosinophiles sont très nombreuses; la plupart sont à l'état de myélocytes, quelques-unes à l'état de polynucléaires, d'autres présentent des formes intermédiaires entre les deux types extrêmes. On trouve aussi un certain nombre de myélocytes neutrophiles, d'abondants normoblastes, tandis que les basophiles font défaut.

En examinant la moelle d'animaux de plus en plus âgés, on voit la graisse augmenter de quantité; les cellules disparaissent et, chez les gros animaux, ne se rencontrent plus qu'à l'état d'unités isolées, au moins dans la partie moyenne de la moelle du fémur; car, vers les épiphyses, les éléments cellulaires restent assez nombreux. Dans le tibia, au contraire, la portion avoisinant l'épiphyse inférieure subit, de bonne heure, la transformation graisseuse.

Des modifications analogues s'observent chez la plupart des espèces animales. Il faut cependant faire une exception pour le cobaye. Même adulte, ce petit rongeur conserve une moelle rouge, extrêmement pauvre en graisse. Les cellules que renferme ce tissu sont différentes de celles qu'on trouve chez le lapin; or, les cellules du sang sont également différentes. Dans le sang, comme dans la moelle, les polynucléaires sans granulations et à granulations β sont extrêmement nombreux; ils remplacent les polynucléaires neutrophiles qui prédominent chez l'homme. Il y a une concordance absolue entre la constitution cytologique du sang et de la moelle, ce qui confirme une fois de plus le rôle hématopoétique de ce tissu.

Parmi les conditions physiologiques capables de modifier l'état de la moelle, il convient de citer l'influence de l'inanition. Si on examine la moelle osseuse de lapins sacrifiés en plein jeûne, on constate que les cellules médullaires ont abondamment proliféré. Quand on rend l'alimentation aux animaux, la moelle ne reprend que fort lentement son aspect primitif. Les cellules restent très nombreuses, mais, tandis que dans le jeûne ce sont les myélocytes neutrophiles qui prédominent, chez les animaux qui mangent de nouveau ce sont les éosinophiles. D'accord avec l'examen histologique, l'analyse chimique montre que l'eau est très abondante; elle peut atteindre et même dépasser 80 pour 100; la graisse peut tomber à 1 pour 100; les albumines solubles, les matières insolubles, montent à 3 ou 4 pour 100.

S'il est vrai que la moelle osseuse, par les cellules qui y prennent naissance, sert à la défense de l'organisme, on est conduit à supposer qu'après une période d'inanition, les animaux deviennent plus résistants aux maladies infectieuses. C'est ce qui a lieu, en effet. Nous avons constaté, en injectant des cultures du colibacille, que les animaux inoculés de trois à dix jours après la fin du jeûne, supportent sans inconvénient des doses qui font périr les animaux témoins.

MODIFICATIONS DE LA MOELLE OSSEUSE DANS LES INFECTIONS EXPÉRIMENTALES

La moelle osseuse, dont les fonctions sont déjà si importantes à l'état hygide devient, dans nombre d'infections et d'intoxications, le centre de la défense de l'organisme. En donnant naissance à des leucocytes destinés à englober, à digérer à détruire les germes pathogènes, la moelle osseuse joue un rôle capital dans la défense de l'organisme; elle lui fournit l'armée qui détruira l'envahisseur. Aussi est-ce au moment du danger que ce tissu devient le plus actif.

Aussi bien son rôle semble-t-il plus complexe. Bien que la démonstration directe fasse défaut, il est très vraisemblable que la moelle osseuse est douée de propriétés sécrétoires et antitoxiques. La preuve en est dans la multiplication des cellules médullaires, au cours des diverses intoxications, et consécutivement à l'introduction de certains sérums.

Ce rôle de la moelle osseuse, que nous avons essayé de mettre en lumière dans une série de travaux publiés avec M. Josué[1], n'avait été que rarement étudié avant nous. En 1873, Golgi[2] avait montré les modifications de la moelle osseuse dans la variole. Puis Busch[3] reconnut que la moelle des os, du côté opposé à celui où il produisait une ostéomyélite chez le chien, devenait rouge, molle, et présentait les caractères de la moelle lymphoïde et proliférée; mais il ne comprit pas la véritable signification de cette modification. Grohé[4] décrivit la moelle osseuse dans un grand nombre de maladies; nous reviendrons plus loin sur son important travail. Tornier[5], opérant sur la grenouille, vit des myéloplaxes, qui normalement feraient défaut chez cet animal, apparaître dans la moelle, consécutivement à l'inoculation d'un bacille court dont la nature n'a pas été déterminée. Il faut faire une mention spéciale des travaux d'Ehrlich et de ses élèves. Cet auteur a montré, en effet, que les diverses variétés

(1) Roger et Josué. Recherches expérimentales sur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations. *Soc. de biol.*, 12 décembre 1896, p. 1038. — Action de la toxine et de l'antitoxine diphtériques sur la moelle osseuse. *Ibid.*, 9 janvier 1897. — Des modifications de la moelle osseuse produites par le staphylocoque et ses toxines. *Soc. anat.*, 19 février 1897. — Modifications de la moelle osseuse dans les infections staphylococciques. *La Presse méd.*, 13 mars 1897. — Des modifications de la moelle osseuse humaine dans l'infection staphylococcique. *Soc. de biol.*, 27 mars 1897; *La Presse méd.*, 31 mars 1897. — Influence des injections sous-cutanées de sérum normal ou thérapeutique sur la moelle osseuse. *Soc. de biol.*, 10 avril 1897. — Des modifications de la moelle osseuse dans l'infection charbonneuse. *Ibid.*, 17 juillet 1897. — Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique. *Ibid.*, 25 mars 1899. — Étude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée. *Ibid.*, 27 mai 1899. — Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye. *Ibid.*, 29 juillet 1899. — Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition. *Ibid.*, 5 mai 1900. — La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. *L'Œuvre médico-chirurgical*, n° 21, 10 décembre 1899.

(2) Golgi. Sulle alterazioni del midello del ossa nel vaiuolo. *Rivista clinica di Bologna*, 1873, p. 238.

(3) Busch. Ueber die Veranderung des Markes der langen Bohrenknochen bei experimentellerregter Entzundung eines derselben. *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1er avril 1878, p. 173. n° 13.

(4) Grohé. Ueber des Verhalten des Knochenmarkes in verschiedenen Krankheitszuständen. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1881, n° 44 et 1884, n° 15.

(5) Tornier. Thèse de Breslau, 1890.

de leucocytes à granulations prennent naissance dans la moelle osseuse; par conséquent, c'est seulement par suite d'une suractivité de ce tissu que ces cellules peuvent augmenter de nombre dans le sang.

En novembre 1896, Dominici[1] signala l'apparition de globules rouges nucléés dans le sang de lapins infectés; il attribua ce phénomène à la réaction de la moelle, dont il s'était contenté, à ce moment, de signaler certaines modifications organoleptiques; depuis, il a publié sur la question des recherches fort intéressantes. Vers la même époque, Trambusti [2], étudiant la moelle osseuse du cobaye dans la diphtérie, insistait sur les signes d'activité fonctionnelle que cette maladie impose aux cellules de la moelle.

Nos premières recherches ont porté sur l'infection staphylococcique.

La méthode des coupes nous a permis de mettre en lumière les modifications extrêmement profondes, notamment l'augmentation du nombre des cellules, que détermine l'infection par le staphylocoque doré. Nous avons opéré sur des lapins adultes pesant de 2000 à 3200 grammes. Nous les avons choisis aussi lourds afin d'être certain que leur moelle présentait le type adipeux: nous avons vu, en effet, que les éléments cellulaires sont très abondants chez les jeunes animaux, qu'ils diminuent avec l'âge et, chez les adultes, sont remplacés par de la graisse. En opérant sur des sujets d'âges différents, on s'exposerait à des erreurs inévitables.

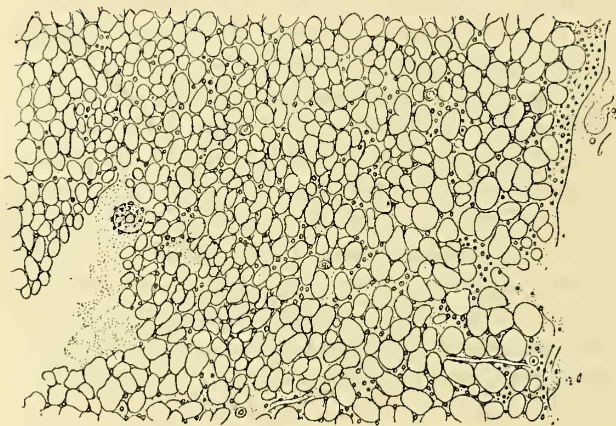


Fig. 72. — Moelle osseuse de lapin normal.
A gauche, le sinus avec son artère; à droite, la couche corticale; au centre, le tissu aréolaire grêle contenant peu de cellules.

Si l'on emploie une culture de virulence moyenne, on peut suivre facilement les modifications qui se produisent dans la moelle osseuse, à la suite d'une inoculation sous-cutanée. Quarante-huit heures après l'injection de 1 cc., la lésion locale, c'est-à-dire la suppuration, commence. A ce moment, la leucocytose est à son maximum; on trouve, en effet, que les leucocytes se sont élevés de 12 ou 15000 à 30 ou 40000 par millimètre cube. Si on sacrifie l'animal, on constate que la moelle est rouge et un peu diffluente. Sur les coupes histologiques, on retrouve facilement la structure aréolaire normale; mais le tissu est fortement congestionné, les travées sont pleines de globules rouges. En même temps, les cellules médullaires ont augmenté de nombre; elles sont surtout abondantes dans les parties périphériques.

Au troisième jour, bien que la leucocytose ait légèrement diminué, les modifications sont beaucoup plus accentuées et plus étendues. Le grand sinus est bourré de cellules. L'aspect aréolaire, nettement dessiné à la périphérie, est à

(1) Dominici. Tumeur de l'ampoule de Vater. *Soc. anat.*, 1896, p. 708; Septicémie expérimentale à globules rouges nucléés. *Ibid.*, 1896, p. 714 et *Presse méd.*, 27 février 1897.
(2) Trambusti. *Ricerche citologiche sul midollo delle ossa nella difterite.* Firenze, 1896.

peine marqué dans les parties centrales de la zone moyenne; les cellules ont tout envahi; elles forment une large nappe, dans laquelle on ne distingue qu'en certains points quelques aréoles, extrêmement petites, qui rappellent encore la disposition normale.

Le cinquième jour, la moelle est simplement constituée par des cellules entremêlées à des globules rouges et accumulées en grand nombre sur certains points. Le tissu est traversé par des fibrilles fortement épaissies et anastomosées de façon à former des logettes remplies de cellules : il n'y a plus trace de la disposition normale, plus d'aréoles pleines de graisse.

Au bout de quinze jours, on constate en quelque sorte la régression du processus : comme chez l'animal précédent, les fibrilles sont fortement épaissies; elles circonscrivent également des loges pleines de cellules; en quelques endroits, les éléments cellulaires sont disposés de telle façon qu'on aurait pu croire, au premier abord, qu'il s'agissait d'un acinus glandulaire. Mais ce qui

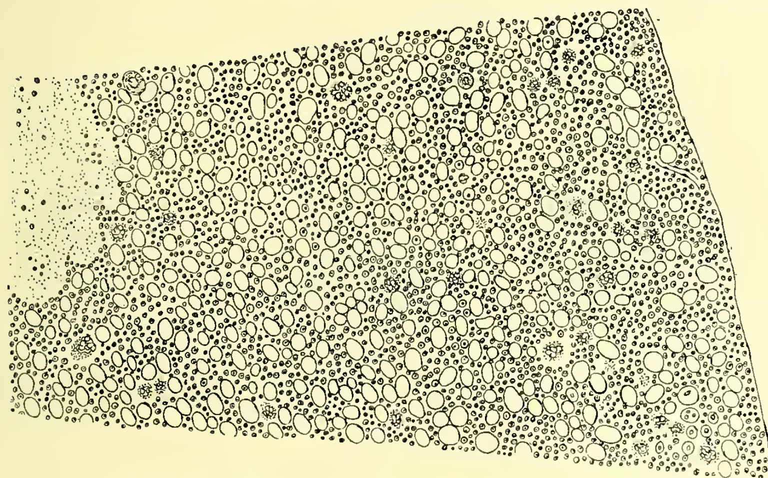


Fig. 75. — Moelle osseuse de lapin en réaction neutrophile.
Augmentation considérable du nombre des cellules. Diminution de volume des aréoles graisseuses.

différencie cette préparation de la précédente, c'est que la congestion n'existe plus, que les cellules sont moins nombreuses; sur plusieurs points, la disposition normale tend à reparaître : on trouve de nouveau des aréoles pleines de graisse, remarquables seulement par leurs petites dimensions.

Les éléments cellulaires de toutes les variétés sont augmentés de nombre. Mais ce sont surtout les myélocytes ou gros mononucléaires à granulations qui sont abondants. Outre ces cellules spéciales à la moelle des os, on constate que les formes intermédiaires entre celles-ci et les polynucléaires ont également proliféré. Cette augmentation ne porte pas sur toutes les variétés de myélocytes. Les cellules contenant des grains neutrophiles sont de beaucoup les plus nombreuses, ce qui répond à la leucocytose polynucléaire neutrophile que provoque l'infection staphylococcique. Cette abondance des éléments neutrophiles permet de différencier une moelle, qui a réagi sous l'influence de l'infection, d'une moelle de jeune animal. Dans cette dernière, ce sont les éosinophiles qui prédominent.

Mélangés aux autres variétés de cellules, on trouve encore des globules

rouges nucléés, qui sont augmentés de volume, et de nombreuses cellules géantes (fig. 75), dont plusieurs ont englobé des débris cellulaires.

En somme, tous les éléments cellulaires augmentent de nombre et de volume, ils sont en état de suractivité; ils finissent par constituer la totalité du tissu médullaire, et leur développement a pour conséquence nécessaire la disparition de la graisse. L'élément inerte, qui forme à l'état normal, ou plutôt à l'état de repos, la plus grande partie du tissu, cède la place aux éléments actifs. Mais, contrairement à ce qu'aurait pu faire supposer le développement si considérable des cellules, on ne trouve que fort peu de figures caryocinétiques.

La réaction médullaire est beaucoup plus rapide quand, par une inoculation intra-veineuse, on introduit le germe dans le sang. Dans ce cas, elle est déjà bien marquée au bout de vingt-quatre heures; le troisième jour, époque où l'animal va succomber, les cellules sont fort abondantes et se présentent sous les aspects que nous avons signalés plus haut. Les cellules géantes sont très nombreuses et très volumineuses : elles sont creusées de vacuoles renfermant les petites cellules qui ont été englobées. Enfin, ce qui prouve bien avec quelle

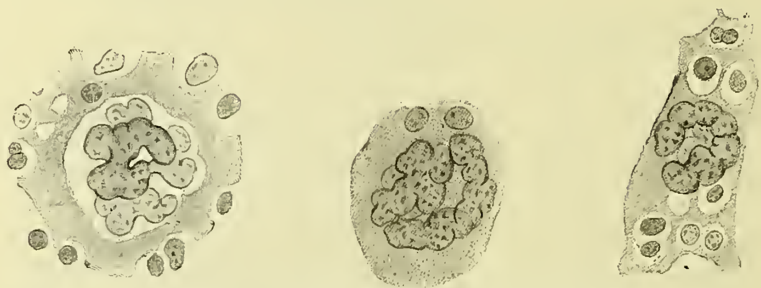


Fig. 74. — Cellules géantes d'une moelle en réaction.
Ces cellules, très volumineuses, présentent de nombreuses inclusions cellulaires.

rapidité le processus évolue, c'est que déjà, au troisième jour, les fibrilles du tissu sont souvent épaissies.

Les modifications histologiques qui surviennent dans la moelle osseuse sous l'influence de l'infection s'accompagnent de modifications chimiques. La graisse se résorbe; tandis que l'eau, les albumines, les matières insolubles, augmentent de quantité. Il en résulte que le tissu perd les caractères qu'il avait acquis chez l'adulte et reprend la constitution qu'il possédait dans le jeune âge.

Il est évident que le changement est d'autant plus marqué que l'infection est plus profonde. Cependant une lésion locale, même circonscrite, provoque déjà un effet très notable. Chez un lapin pesant 2700 grammes, nous pratiquons une inoculation sous-cutanée de staphylocoque; quatre jours plus tard, l'animal, qui paraît en bonne santé, est sacrifié. On ne trouve à l'autopsie qu'un phlegmon circonscrit. Cependant la graisse, dont la quantité devrait dépasser 50 pour 100, est tombée à 27,55, tandis que l'eau est montée à 52,75. Injectons maintenant le microbe dans le péritoine; l'infection est beaucoup plus grave; l'animal succombe au troisième jour et l'autopsie révèle une vaste suppuration de la séreuse abdominale. Cette fois-ci on trouve 9,59 pour 100 de graisse, et 75 pour 100 d'eau. Les inoculations intra-veineuses, qu'elles provoquent une septicémie rapide ou lente, ont le même effet. Dans un cas, les animaux réino-

culés à plusieurs reprises avec des cultures peu virulentes succombèrent au onzième jour : il n'y avait plus que 4 pour 100 de graisse, trois fois moins que chez les lapereaux, douze fois moins que chez un lapin adulte du même poids.

Pour qu'on puisse se rendre compte de la nature et de l'intensité des modifications survenues dans la moelle, nous avons résumé dans un tableau les résultats que nous avons obtenus. Nous mettons en regard les analyses portant sur des animaux normaux d'âge différent : on jugera ainsi de l'étendue des réactions ostéo-médullaires.

	ANIMAUX NORMAUX				ANIMAUX INOCULÉS			
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Poids des animaux. .	910-1010	1830	2295-2515	2880	2700	2330	2375	2430-2350
Analyse chimique.								
Eau.	75,39	51,69	31,9	34	52,75	74,98	87,97	77,9
Graisse.	11,26	32,75	50,76	50,85	27,53	9,59	»	4,01
Albumine soluble.	2,05	1,53	0,77	1,03	1,57	2,77	4,14	2,65
Matière insoluble.	8,51	3,23	2,76	3,77	5,99	4,16	7,86	10,19
Totaux. . . .	97,21	89,20	86,19	89,65	87,84	91,50	»	94,75

Remarques :

Exp. III. — Analyses portant sur deux lapins très vieux, au laboratoire depuis près d'un an.

Exp. V. — Inoculation sous-cutanée. Phlegmon localisé. Animal tué le quatrième jour.

Exp. VI. — Inoculation intra-péritonéale. Péritonite. Mort au troisième jour.

Exp. VII. — Inoculation intra-veineuse. Septicémie. Mort au troisième jour (graisse non dosée).

Exp. VIII. — Inoculation intra-veineuse à plusieurs reprises. Septicémie. Mort au troisième jour.

Ces chiffres sont la preuve de la grande activité vitale qu'acquiert la moelle osseuse dans l'infection. Que voyons-nous en effet? L'albumine, la substance active et vivante, augmente dans des proportions considérables en même temps que l'eau destinée à la solubiliser et à favoriser son action. Par contre, la graisse, réserve alimentaire en même temps que tissu de remplissage, diminue et parfois disparaît presque; elle laisse la place aux substances vraiment actives et peut-être leur fournit les éléments nécessaires à leur rapide développement.

Si les cellules à grains neutrophiles, destinées à englober les germes, sont les éléments qui prédominent, les autres variétés sont également très abondantes; on trouve de nombreuses cellules géantes et, dans une moindre proportion, du moins par rapport à l'état normal, les normoblastes et toutes les cellules de la série hémoglobique.

Une question doit être posée : une autre variété de cellules peut-elle se multiplier d'une façon prédominante ou exclusive? En un mot existe-t-il des réactions neutrophiles, éosinophiles, normoblastiques?

On doit reconnaître tout d'abord qu'il n'y a jamais multiplication absolument exclusive d'une seule variété de cellules. Dans les cas que nous avons examinés, il y avait bien prédominance d'une variété d'éléments, mais toujours il y avait un certain degré de prolifération et d'irritation des autres espèces;

c'est d'ailleurs ce que nous avons constaté dans la réaction neutrophile des suppurations et de certaines infections où, comme nous l'avons vu, il y a également multiplication des autres variétés de cellules.

On n'a jamais étudié directement la moelle osseuse dans les cas d'éosinophilie. Cependant, comme ces cellules naissent dans le tissu médullaire, tout porte à croire que l'augmentation des leucocytes éosinophiles dans le sang doit être liée à une multiplication des myélocytes éosinophiles dans la moelle osseuse.

Réaction normoblastique de la moelle des os. — Nous avons observé la réaction normoblastique de la moelle des os à la suite d'injections de sérum. Commençons par l'exemple le plus marquant de cette sorte de réaction, l'action du sérum antidiphtérique. Mais, pour saisir les modifications déterminées par l'antitoxine, il nous faut étudier successivement l'action de la toxine, de la toxine associée à l'antitoxine, de l'antitoxine seule. Dans les trois cas, la moelle osseuse réagit rapidement et énergiquement. C'est ce que démontrent nettement les analyses chimiques que nous croyons intéressant de reproduire.

	TOXINE DIPHTÉRIQUE					TOXINE ET SÉRUM		SÉRUM
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Poids des animaux. . .	1980	2005	2050	1870	1925	2190	2050	1830
Quantité injectée. . . .	0cc,1	0cc,05	0cc,075	0cc,1	0cc,05	0,01 T + 1 S	0,01 T + 1 S	1cc
Survie.	2 jours	2 jours	5 jours	3 jours	9 jours	5 jours	5 jours	4 jours
Analyse chimique.								
Eau.	70,42	82,24	69,8	72,37	86,87	63,2	65,96	86,14
Graisse	13,17	2,91	15,55	9,78	0,77	22,27	22,15	2,69
Albumine	2	5,46	4,4	3,75	4,01	1,79	1,9	»
Matières insolubles.	5,17	7,84	3,2	6	6,34	5,53	6,15	»
Total	90,76	96,45	92,95	91,88	97,99	92,79	96,16	»

On pourrait donc croire, au premier abord, que la toxine et l'antitoxine suscitent des réactions semblables. Il n'en est rien, comme le démontre l'examen histologique.

Vingt-quatre heures après l'injection sous-cutanée de toxine diphtérique, les cellules de la moelle osseuse ont considérablement augmenté de nombre; les normoblastes sont très abondants, du moins au centre de la coupe; à la périphérie, ce sont les éléments de la série leucocytaire qui dominent, en même temps qu'il existe une congestion assez intense. Au bout de quarante-huit heures, la prolifération cellulaire est beaucoup plus marquée, mais le nombre des normoblastes a relativement peu augmenté; ce sont les myélocytes neutrophiles et les formes de transition qui sont les plus nombreuses. Le quatrième jour ces éléments prédominent de beaucoup; il y a de nombreuses cellules géantes présentant des inclusions cellulaires; la graisse a disparu. On trouve quelques normoblastes mélangés aux autres cellules.

Chez des animaux ayant reçu la toxine sous la peau d'un flanc et le sérum du côté opposé, la réaction semble déjà porter plus spécialement sur les globules rouges à noyau. Au bout de quarante-huit heures les myélocytes neutrophiles et les éléments de transition avec les polynucléaires sont abondants, les normoblastes sont cependant déjà plus nombreux que lorsqu'on injecte la toxine seule. Mais vers le quatrième jour les éléments à hémoglobine prennent le dessus; ils sont beaucoup plus nombreux que les autres cellules

et envahissent presque toute la coupe à laquelle ils donnent un aspect très spécial, même à un faible grossissement.

Si nous injectons à l'animal du sérum antidiphtérique, nous obtenons une réaction de la moelle osseuse bien autrement élective et spéciale. Avec un centimètre cube, on constate déjà au bout de vingt-quatre heures une prolifération très marquée de petits éléments ronds à noyau très foncé qui ne sont autres que les globules rouges nucléés; les autres variétés sont relativement peu abondantes; on trouve un grand nombre de cellules géantes. Au bout de deux et quatre jours les normoblastes sont si nombreux qu'ils semblent constituer à eux seuls toute la partie cellulaire de la moelle osseuse. Chez des animaux ayant reçu sous la peau 4 cc. de sérum antidiphtérique et sacrifiés au bout de huit jours, presque toute la coupe est occupée par des normoblastes; les aréoles graisseuses ont presque disparu; il y a des éléments à grains neutrophiles, de rares cellules éosinophiles. Les noyaux des normoblastes très foncés et réfringents, ronds, assez régulièrement disposés, donnent à la coupe un aspect granité particulier. Dans cette nappe de cellules uniformes on voit se détacher un certain nombre de cellules géantes. Les préparations par impression, obtenues avec de semblables moelles, montrent presque uniquement des globules rouges nucléés, de tous volumes, depuis les grosses cellules à noyau relativement pâle avec peu de protoplasma hémoglobinifère, jusqu'au normoblaste à petit noyau coloré presque en noir par l'hématéine. Ces préparations permettent d'étudier facilement les différentes formes de globules rouges à noyaux et leur mode de formation. Par place on trouve également quelques grands globules nucléés présentant des noyaux en multiplication indirecte; on constate aussi quelques figures caryocinétiques dans de moyens normoblastes.

La réaction normoblastique de la moelle osseuse ne se produit pas au même degré quand on injecte du sérum de lapin normal sous la peau d'un autre lapin. Elle est moins vive et surtout infiniment moins élective qu'avec le sérum antidiphtérique. Le sérum de cheval amène une prolifération plus marquée des normoblastes que le sérum de lapin normal. Le sérum antitétanique a la même action que le sérum de cheval normal.

La moelle osseuse réagit donc sous l'influence des sérums, et elle réagit de façon spéciale. Il y a une action spécifique dans ce cas sur les éléments à hémoglobine. Cette action normoblastique, peu intense avec le sérum de lapin, plus marquée avec le sérum de cheval normal ou le sérum antitétanique, atteint son maximum d'intensité et d'élection quand on injecte du sérum antidiphtérique. Ces expériences démontrent nettement qu'il existe une réaction normoblastique spéciale du tissu médullaire.

Influence des diverses infections expérimentales sur la moelle osseuse. — Nous venons de fixer et de préciser les caractères des réactions de la moelle osseuse chez le lapin. Nous avons montré quelles sont les particularités anatomiques de ce tissu, indices de la part qu'il prend dans la défense de l'organisme. Cette réaction, comme nous l'avons vu, n'est pas un processus toujours identique à lui-même, mais présente souvent d'importantes variantes. Il nous faut maintenant passer en revue les différentes circonstances où on a déterminé cette réaction. Cependant, nous conformant au plan adopté, il est bien des cas où nous ne pourrons donner qu'une description incomplète dans ce chapitre, nous réservant de revenir plus loin sur les lésions observées. Celles-ci peuvent

en effet se surajouter aux phénomènes réactionnels de la moelle et leur imprimer des caractères spéciaux. Pour le moment, nous laisserons de côté tout ce qui a trait aux lésions dégénératives ou inflammatoires dont la moelle osseuse peut être le siège.

Parmi les infections aiguës, nous pouvons signaler l'infection streptococcique qui provoque des modifications semblables à celles de l'infection staphylococcique. Les résultats sont analogues dans le charbon : les myélocytes sont très nombreux; il y a beaucoup de globules rouges nucléés et des cellules géantes, mais en même temps les éléments subissent rapidement la dégénérescence et la nécrose. Il nous faut citer encore les infections coli-bacillaire et typhique qui déterminent chez le lapin l'apparition d'hématies nucléées dans le sang; ce phénomène semble indiquer, comme l'admet M. Dominici, une réaction de la moelle osseuse. MM. P. Haushalter et Spillmann (1) ont déterminé aussi des réactions médullaires dans des circonstances très variées. Leurs expériences ont porté sur plus de 50 jeunes animaux d'espèces différentes. Ils ont inoculé dans les veines et sous la peau des toxines de colibacille et de staphylocoque, injecté du staphylocoque dans la trachée, fait ingérer des cultures de colibacille délayées dans du lait; en même temps ils ont placé certains animaux dans des conditions hygiéniques défavorables. Dans tous les cas, les cellules médullaires ont proliféré à des degrés divers. Les mêmes auteurs ont constaté que l'infection de la mère peut produire des altérations de la moelle chez le petit, sans que d'ailleurs celui-ci présente le moindre trouble morbide.

Les modifications ne sont pas moins marquées dans les infections chroniques. La moelle réagit énergiquement dans la tuberculose; qu'on utilise la variété humaine ou la variété aviaire, le résultat est analogue. La prolifération porte surtout sur les myélocytes; les cellules géantes sont nombreuses et volumineuses et présentent de nombreuses figures d'inclusion cellulaire. On peut trouver également des lésions sur lesquelles nous reviendrons.

Mécanisme des réactions de la moelle osseuse. — On sait actuellement que les agents infectieux n'agissent que par les toxines auxquelles ils donnent naissance. Cette conclusion peut-elle s'appliquer au tissu médullaire? On est d'autant plus porté à l'admettre que de nombreuses expériences (2) nous ont montré que les poisons les plus divers peuvent amener une prolifération des cellules médullaires : c'est ce que nous avons constaté avec le phosphore, le sublimé, l'arséniate de soude, l'oxyde de carbone. Mais ce qui est encore plus démonstratif, c'est que les produits microbiens agissent comme les agents figurés. C'est ainsi que les toxines staphylococciques et la tuberculine déterminent des modifications et des lésions analogues à celles qu'on observe sous l'influence du staphylocoque et du bacille de Koch.

Cette notion de l'action des microbes, par l'intermédiaire des toxines, ne nous semblant pas suffisamment précise, nous avons cherché s'il n'existe pas dans la toxine staphylococcique une substance plus particulièrement apte à amener la réaction de la moelle, une sorte de stimuline médullaire. Dans ce but nous avons inoculé à des animaux des cultures de staphylocoque stérilisées

(1) P. Haushalter et L. Spillmann. Altérations de la moelle osseuse au cours des infections et des intoxications chez les jeunes animaux. *Soc. de biol.*, 22 juillet 1899, p. 698. — *XIIIe Congrès de médecine, Sect. de path. générale*, p. 215. Paris, 1900.

(2) Roger et Josué. Étude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée. *Soc. de biol.*, 27 mai 1899, p. 436.

par la chaleur ou par les antiseptiques; à d'autres lapins nous avons injecté des extraits de ces cultures, c'est-à-dire les matières que l'alcool précipite ou celles qu'il dissout. Chez tous, nous avons trouvé, dans la moelle, des modifications analogues à celles qu'on observe avec le microbe vivant; il y avait quelques différences suivant les quantités introduites ou le liquide employé : l'extrait alcoolique, par exemple, s'est montré peu actif. Il est donc légitime de conclure que tous les produits staphylococciques ont le pouvoir de mettre en jeu l'activité de la moelle osseuse; ainsi s'explique le retentissement si curieux que provoque dans le tissu médullaire une suppuration, même circonscrite.

L'explication n'est pas encore complète. On peut se demander comment ces produits toxiques agissent sur le tissu médullaire; vont-ils directement impressionner la moelle osseuse, ou bien déterminent-ils la réaction par l'intermédiaire du système nerveux? Pour résoudre cette question, nous avons sectionné le sciatique ou pratiqué des hémisections de la moelle chez des animaux dont les uns ont été gardés comme témoins, dont les autres ont été inoculés avec du staphylocoque. Dans aucun cas nous n'avons trouvé de différence à l'examen histologique entre le côté énervé ou hémisectionné et le côté opposé. Ces constatations négatives semblent démontrer que ce n'est pas le système nerveux qui détermine la réaction de la moelle osseuse; elles donnent un puissant appui à l'opinion d'Ehrlich qui admet que, dans la leucocytose polynucléaire neutrophile, les bactéries sécrètent des substances ayant une action chimiotactique positive pour les neutrophiles et négative pour les éosinophiles. L'éosinophilie serait due à l'action des tissus nécrosés et de leurs produits [1]. Ces substances charriées par le sang iraient actionner directement la moelle osseuse.

Tels sont les phénomènes réactionnels que l'expérimentation a pu déterminer dans le tissu médullaire à l'aide des infections et des intoxications. Nous possédons actuellement des notions exactes sur le déterminisme de ces réactions défensives. Mais il ne s'agit pas d'un processus purement expérimental, ne se produisant que chez les animaux de laboratoire. Des phénomènes de même ordre s'observent chez l'homme. C'est cette partie de la question que nous allons aborder.

RÉACTIONS DE LA MOELLE OSSEUSE CHEZ L'HOMME

La moelle osseuse de l'homme réagit également dans l'infection et l'intoxication; mais il existe quelques différences entre cette réaction et celle que l'on détermine chez le lapin. Ces différences portent surtout sur l'intensité de la réaction et la facilité avec laquelle elle se produit. En effet la moelle osseuse diaphysaire n'est presque plus représentée chez l'homme adulte que par du tissu cellulo-graisseux; elle semble avoir perdu la plus grande partie de son activité dès le jeune âge. Mais, survienne une infection ou une intoxication, elle redevient ce qu'elle était dans l'enfance; elle reprend ses fonctions pour protéger l'organisme. Ses éléments cellulaires, qui étaient d'une extrême rareté alors que les organes n'avaient pas à lutter, deviennent très nombreux; ils

(1) Ehrlich und Lazarus. Die Anæmie, *Nothnagel's sp. Path. u. Therapie*, t. VIII, p. 107 et 114.

infiltrent les travées et donnent à la texture du tissu un aspect analogue à celui qu'on observe chez le lapin dans les mêmes circonstances.

Seulement la réaction est moins facile et moins marquée, moins intense. Le chemin à parcourir entre une moelle normale complètement graisseuse et une moelle active constituée par une nappe de cellules est en effet plus long chez l'homme que chez le lapin. Ces considérations expliquent l'aspect de certaines moelles proliférées de l'homme, et montrent encore une fois que, si le plan anatomique général et la fonction de ce tissu sont les mêmes, il existe cependant de grandes variations dans le mode de réaction suivant les espèces auxquelles on s'adresse.

A part ces quelques différences la moelle osseuse de l'homme est analogue dans ses réactions à celle des animaux. Prenons comme exemple de réaction neutrophile la moelle osseuse des tuberculeux [1], elle présente une coloration plus ou moins foncée, allant du rose au rouge cerise au lieu de la couleur jaune normale. Elle est consistante, molle, quelquefois même pâteuse, ce qui rend son extraction délicate. A l'examen microscopique on constate que l'envahissement par les cellules n'est d'abord que partiel et, dans ce cas, la prolifération cellulaire affecte une disposition vaguement systématisée. Il semble qu'elle procède par lobules. Certains lobules, c'est-à-dire certaines régions constituées par un sinus entouré d'une portion de parenchyme médullaire, sont modifiés tandis que les voisins ne présentent pas de prolifération. Quelquefois la délimitation entre ces parties est nette et brusque. Il ne faut pas oublier cependant que cette séparation en lobules est pour une grande part schématique.

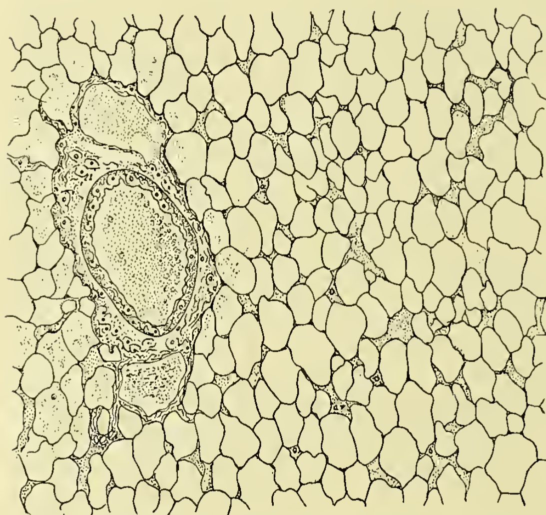


Fig. 75. — Moelle osseuse d'homme normal. Sinus contenant une artère. Travées grêles et pauvres en cellules. Aréoles graisseuses très volumineuses.

A un premier degré, il y a seulement élargissement des travées qui sont infiltrées d'éléments cellulaires ; en même temps les aréoles graisseuses diminuent. Quand les modifications sont très marquées, des nappes cellulaires peuvent occuper une vaste surface. Mais toujours on trouve des régions, sur la même coupe le plus souvent, qui ont conservé l'aspect précédemment décrit. Même dans les parties proliférées, on distingue, par places, des aréoles graisseuses perdues pour ainsi dire au milieu des cellules ; elles sont beaucoup plus petites que normalement et semblent comprimées, écrasées par les éléments de nouvelle formation. On voit de plus des lacs sanguins, qui sont souvent très étendus, mais présentent rarement la disposition typique autour d'une artère.

(1) Josué. Moelle osseuse des tuberculeux et histogenèse du tubercule, *Thèse de Paris*, 1898.

A un fort grossissement, on constate que toutes les cellules sont augmentées de nombre, mais ce sont les myélocytes neutrophiles qui prédominent, entremêlées à toute la série des intermédiaires aboutissant au polynucléaire. On trouve quelques rares éosinophiles ; les normoblastes sont en quantité variable, toujours moins abondants que les cellules précédentes. Les cellules géantes présentent en général un volume moindre que chez le lapin. Peu nombreuses, par rapport aux autres cellules, elles ont cependant considérablement proliféré, puisque, comme nous l'avons vu, on ne peut déceler ces éléments dans les coupes de moelles graisseuses. Leur protoplasma, fortement coloré en rose par l'éosine, est limité le plus souvent par un contour net, arrondi, quelquefois ovalaire ou irrégulier. Les noyaux sont beaucoup moins volumineux que dans les cellules géantes du lapin. Souvent on trouve plusieurs noyaux bien colorés en violet intense par l'hématéine; parfois ces noyaux sont comme plissés et ratatinés. D'autres cellules renferment un noyau unique central, souvent disposé en croissant; il est quelquefois un peu contourné et plissé, mais jamais il ne présente les plicatures et bosselures multiples que nous avons décrites chez le lapin. Le réseau chromatique est moins délié et ne donne pas les figures élégantes que l'on observe chez cet animal. Au milieu de tous ces éléments on trouve toujours dans les moelles actives des amas de pigments colorés en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque.

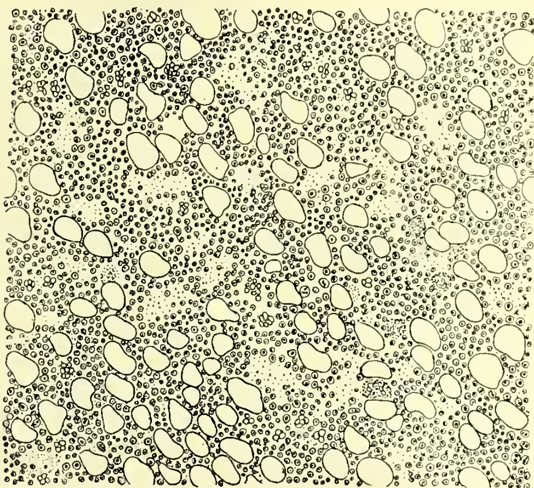


Fig. 76. — Moelle osseuse d'homme en réaction neutrophile. Augmentation énorme du nombre des cellules; les aréoles sont beaucoup moins nombreuses et moins volumineuses qu'à l'état normal (comp. à la fig. 75).

Tels sont, variables dans leurs détails, suivant les cas, les caractères de la moelle osseuse en réaction neutrophile. Mais, de même que nous avons signalé la possibilité de produire expérimentalement une réaction normoblastique du tissu médullaire chez le lapin, de même on a observé, dans certains cas, la réaction normoblastique de la moelle osseuse chez l'homme.

C'est ainsi que dans un cas de purpura toxique nous avons trouvé la moelle osseuse rouge et fluide. A l'examen histologique, on constata une prolifération cellulaire extrêmement intense; toute la coupe est presque complètement transformée en une nappe de cellules; il ne reste plus que quelques rares aréoles graisseuses. Or, ces cellules sont presque uniquement des globules rouges nucléés, faciles à reconnaître à leur noyau rond, très foncé et homogène. Il existe de-ci de-là quelques myélocytes, mais ils sont en infime minorité. Par suite, les coupes ont un aspect très particulier.

Grohé signale également un cas de maladie de Werlhof chez un homme de trente-trois ans. Il note, sans insister autrement, une énorme quantité de globules rouges à noyau. Il s'agissait donc encore d'une réaction normoblastique de la moelle des os.

La moelle osseuse dans la variole. — Il est une maladie, dont le retentissement sur la moelle osseuse est connu depuis longtemps : c'est la variole. Dès 1875, Golgi [1] a entrepris l'étude de la moelle osseuse dans la variole pustuleuse et dans la variole hémorragique. Il a conclu de ses recherches que dans la première il y a réaction des cellules blanches ; dans la seconde, réaction des éléments à hémoglobine. Étudiant 25 cas de variole hémorragique et 10 cas de variole pustuleuse, il admet que la moelle est abondante, grise ou gris rouge, de consistance pultacée dans la variole ordinaire. Au microscope, il constate une augmentation très considérable des cellules blanches

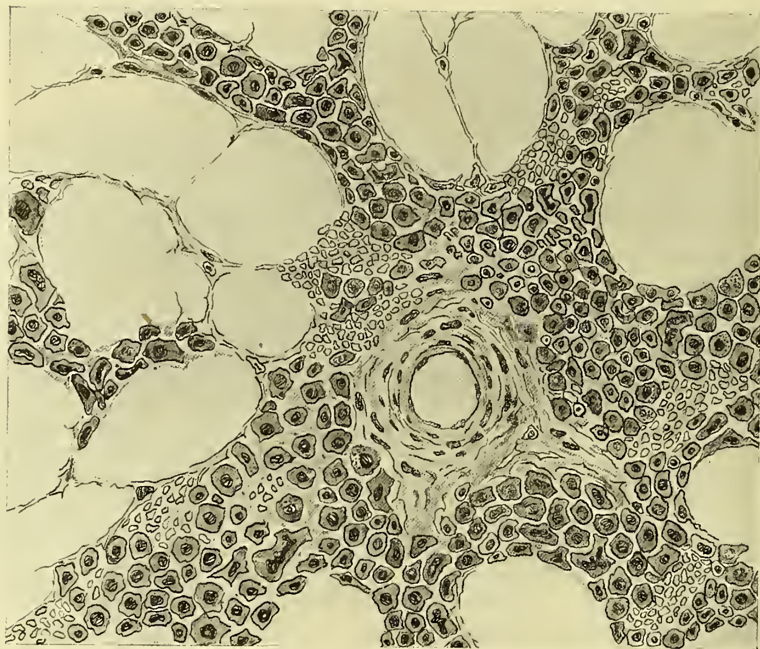


Fig. 77. — Coupe de moelle osseuse de variole.
La prolifération cellulaire est restée cantonnée autour des vaisseaux; dans l'ensemble elle n'a guère été intense.

avec des noyaux en division, par contre les globules rouges nucléés sont relativement peu abondants. Dans la variole hémorragique, toujours d'après le même auteur, le tissu médullaire est rouge, si fluide qu'il s'écoule comme du sang pur et donne un liquide renfermant quelques grumeaux qu'il est difficile de dilacérer. A l'examen histologique, Golgi a observé des hémorragies diffuses dans tous les espaces médullaires ; les cellules blanches ont diminué dans des proportions extraordinaires et, parmi celles qui restent, quelques-unes présentent des lésions de dégénérescence graisseuse. Par contre, les globules rouges nucléés sont extrêmement nombreux. En un mot, d'après Golgi, la moelle osseuse présente une réaction leucocytaire dans la variole pustuleuse ; la réaction porte, au contraire, sur les éléments hémoglobinifères

(1) Golgi. Sulle alterazioni del midollo del ossa nel vaiuolo. *Rivista clinica di Bologna*, 1875, p. 238.

dans la forme hémorragique de la maladie. Chiari [1], dans un travail ultérieur, s'attache surtout à décrire les lésions de nécrose cellulaire, particulièrement marquées dans la variole ordinaire ou confluente. Il désigne les petits foyers constitués par les éléments altérés sous le nom impropre d'ostéomyélite varioleuse.

La récente épidémie qui a sévi en France a permis de reprendre cette étude et, grâce aux nombreux perfectionnements apportés aux méthodes de fixation et de coloration, de compléter et de modifier sur bien des points les résultats qui semblaient acquis. Ce qui donne une garantie d'exactitude aux observations actuelles, c'est leur parfaite concordance. C'est ainsi que les recherches de MM. Courmont et Montagard [2], poursuivies en même temps que les nôtres et publiées trois semaines seulement après notre première note [3], confirment les principaux faits que nous avions annoncés.

Nos examens ont porté sur 15 cas de variole qui se décomposent de la façon suivante : 5 varioles confluentes, 2 varioles confluentes avec hémorragies terminales, 5 varioles hémorragiques, 5 varioles avec complications infectieuses.

L'examen des coupes de la moelle osseuse permet de déterminer facilement l'intensité de la réaction dont ce tissu est le siège. En effet, chez l'homme adulte, dans les conditions normales ou quand l'augmentation du nombre des leucocytes n'est pas très considérable, l'apport leucocytaire fourni par les os courts est suffisant. La moelle osseuse des os longs, et notamment celle de l'extrémité supérieure du fémur, reste graisseuse ; sa coloration est jaune, elle est à l'état indifférent. Les coupes microscopiques montrent des aréoles graisseuses très larges, avec quelques rares éléments cellulaires. Des vaisseaux parcourent la moelle et les artères sont souvent entourées par des sinus sanguins ou se trouvent en contact avec eux.

Nous avons constaté cet état graisseux de la moelle dans deux cas de variole; dans l'un il s'agissait d'une forme confluente avec hémorragies terminales : dans l'autre, d'une forme hémorragique.

Cette absence de réaction médullaire est l'exception. Le plus souvent, la moelle fémorale présente des indices de réaction, mais celle-ci est peu intense, elle se fait par îlots disséminés, occupant de préférence des régions commandées par une artère ; les parties voisines conservent leur structure normale. Suivant l'étendue de la prolifération et sa topographie, la moelle est rose, rouge ou jaune ponctuée de points rouges. Sa consistance est normale ou un peu pâteuse.

Telle est la disposition générale qui s'observe, chez l'adulte ; mais, suivant les cas, on trouve des variations assez marquées dans le nombre des éléments cellulaires.

Dans un cas de variole hémorragique secondaire, la moelle présentait un aspect très particulier, que nous avons déjà observé dans d'autres circonstances, notamment chez un sujet mort de leucémie aiguë. De coloration jaunâtre, elle

(1) CHIARI. Osteomyelitis variolosa. *Ziegler's Beitrage z. pathol. Anat. und allgem. Pathol.* Bd XIII, S. 13. 1893.

(2) COURMONT et MONTAGARD. La moelle osseuse dans la variole. *XIIIe Congrès international de médecine.* Paris, août 1900.

(3) ROGER, JOSUÉ et ÉMILE WEIL. La moelle osseuse dans la variole. *Soc. anat.*, 13 juillet 1900. — *Arch. de méd. expérim.*, septembre 1900.

contenait peu de cellules. Cependant les travées étaient fortement épaissies par une grande quantité de substance amorphe qui prenait les différents colorants et au milieu de laquelle étaient plongés les éléments cellulaires.

En somme, la réaction de la moelle osseuse est peu intense dans la variole, du moins chez l'adulte. Nos observations sont sur ce point en contradiction avec celles de Golgi qui insistait sur l'intensité des phénomènes réactionnels. Cependant, en comparant les résultats que fournit l'examen topographique de la moelle à ceux que donne la numération des globules blancs la veille de la mort, nous trouvons une concordance absolue. Si la multiplication des cellules est peu marquée ou nulle dans le tissu médullaire, le nombre des leucocytes contenus dans le sang est lui-même peu élevé, oscillant le plus souvent entre 6000 et 8000, ne dépassant pas 4428 dans le cas de variole confluente avec hémorragies terminales dont la moelle était graisseuse.

Tout autre est l'aspect de la moelle osseuse dans la variole des enfants. Ceux-ci ont tous été atteints de complications infectieuses broncho-pulmonaires. La moelle rouge, peu consistante, offre sur les coupes l'aspect d'une vraie nappe de cellules : les aréoles graisseuses ont complètement disparu et, comme dans toutes les moelles en état de suractivité fonctionnelle, on trouve, par places, des amas plus ou moins volumineux de pigment ocre, colorés en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque. Dans ces cas encore, il y a concordance entre le degré de réaction du tissu médullaire et le nombre des globules blancs : celui-ci s'élève à 18600 et à 26886 la veille de la mort. Chez un enfant la moelle était moins proliférée, aussi la leucocytose était-elle moins marquée : elle ne dépassait pas 9572 globules blancs. La réaction de la moelle osseuse est donc infiniment plus intense pendant le jeune âge ; à ce moment de la vie, le tissu, beaucoup plus vivace, n'est pas encore, comme chez l'adulte, tranformé en tissu graisseux. Il faut tenir compte, il est vrai, dans les cas que nous avons observés, des infections secondaires broncho-pulmonaires qui sont survenues au cours de la variole ; mais il convient aussi de noter que, chez deux adultes morts dans des circonstances identiques, la moelle était loin de présenter une activité aussi grande que chez l'enfant.

L'étude topographique des coupes nous a permis de juger du degré de la réaction de la moelle des os, d'en faire en quelque sorte l'analyse quantitative ; l'examen des frottis et des coupes, à un fort grossissement, nous permettra d'apprécier la nature de cette réaction, d'en faire l'analyse qualitative.

Commençons par examiner les moelles d'adultes ayant succombé à des varioles pures, sans complication d'infection secondaire. On trouve, en général, quelques mégacaryocytes peu nombreux, des globules rouges à noyau en nombre variable, quelques rares plasmazellen et, par-dessus tout, des mononucléaires qui sont de beaucoup les éléments les plus abondants. Les mononucléaires de la moelle osseuse des varioleux sont de différents ordres : les uns sont granuleux, les autres ne contiennent pas de granulations. Ces derniers se présentent avec des aspects divers. Le noyau est quelquefois clair, d'autres fois il prend une coloration foncée sous l'influence des réactifs nucléaires ; le protoplasma qui l'entoure est plus ou moins abondant et se colore en gris ou en violet clair par le triacide, en rose clair ou foncé par l'éosine. Ces éléments présentent de nombreuses variétés de volume et d'aspect. Les mononucléaires granuleux contiennent des granulations neutrophiles ou éosinophiles, souvent difficiles à

différencier autrement que par leur volume; dans les préparations colorées au triacide, ces granulations prenant une teinte à peu près identique ; on trouve également un certain nombre de myélocytes basophiles. Les cellules en voie de division indirecte sont relativement rares comme dans toutes les moelles dont la fonction est peu active. Il y a donc prédominance évidente des mononucléaires de la moelle ; mais, en même temps, les polynucléaires sont peu nombreux ou tout à fait absents dans les préparations. Tandis que dans les moelles en réaction provenant d'autres maladies on trouve, à côté de myélocytes souvent très nombreux, des polynucléaires abondants avec un grand nombre de formes intermédiaires entre les cellules à noyau rond ou ovalaire et celles à noyau polymorphe, ici on n'observe rien de semblable : les mononucléaires, les cellules d'origine, sont à la vérité très nombreux, mais les formes qui résultent de leur maturation et les polynucléaires qui en sont considérés comme le terme ultime sont rares ou manquent complètement. La formule cellulaire de la moelle osseuse dans la variole peut donc se résumer de la façon suivante : grande prédominance des mononucléaires, diminution relative des polynucléaires. Reportons-nous maintenant aux examens qualitatifs du sang : nous voyons qu'ils donnent des résultats analogues. Les polynucléaires sont en petit nombre, par contre les mononucléaires sont plus abondants qu'à l'état normal. En même temps, ils appartiennent pour une certaine part à des variétés diverses qu'on ne trouve pas à l'état normal : myélocytes, formes d'irritation de Turck, etc. Les résultats que fournit l'examen qualitatif du sang concordent donc pleinement avec ceux que donne l'étude de la moelle osseuse dans la variole.

Les phénomènes réactionnels sont les mêmes dans la variole pustuleuse et dans la variole hémorragique.

Nos observations s'écartent encore sous ce rapport de celles qu'a rapportées Golgi. Nous avons rappelé la distinction tranchée que fait cet auteur entre la réaction leucocytaire de la variole pustuleuse et la réaction normoblastique de la variole hémorragique. Cette différence, nous ne l'avons pas retrouvée ; tout au plus avons-nous noté, dans un cas de variole hémorragique, un nombre assez considérable de globules rouges à noyau. Ces constatations cadrent parfaitement avec l'étude du sang, qui ne montre pas de différence essentielle entre les deux grandes formes cliniques de la variole.

Ainsi, la moelle osseuse réagit suivant un mode très spécial dans l'infection variolique. On peut se demander comment va se comporter une moelle ainsi déviée dans son fonctionnement sous l'influence d'une infection surajoutée. C'est ce que les cas de variole, où la mort est survenue à la suite de complications pulmonaires infectieuses ou d'un phlegmon, nous ont permis d'élucider. Là encore, la transformation des mononucléaires en polynucléaires se fait mal, et les mononucléaires, granuleux ou non, continuent à prédominer. Or, l'examen qualitatif du sang nous montre parallèlement une diminution considérable du nombre relatif des polynucléaires (14,25 ; 20,98 ; 40,20 p. 100). Il se produit donc au cours de la variole une déviation de la fonction de la moelle osseuse qui ne peut plus répondre aux incitations que d'une façon anormale.

Que si nous envisageons dans leur ensemble les modifications que subit le système médullaire dans la variole, nous voyons qu'elles consistent essentiellement en ce fait que le tissu médullaire n'est plus capable de former les leucocytes adultes, c'est-à-dire les leucocytes aptes à jouer leur rôle dans le sang

circulant. Reprenant la comparaison classique d'Ehrlich, nous dirons que la moelle osseuse a cessé de représenter une étuve où mûrissent et se transforment les cellules originelles des globules blancs.

État de la moelle osseuse dans diverses infections humaines. — La moelle osseuse de l'homme réagit dans la plupart des infections. Cependant, pour les raisons que nous avons exposées plus haut, la moelle diaphysaire ne présente pas, dans tous les cas, l'aspect du tissu proliféré. C'est ce qui ressort également des recherches de Grohé qui portent sur 431 individus ayant succombé aux affections les plus diverses.

Cet auteur classe les moelles osseuses qu'il a observées en trois catégories : moelle grasse, moelle lymphoïde, moelle en gelée. Si nous relevons les cas où l'infection est certaine, nous trouvons que la proportion des moelles lymphoïdes et en gelée est de 77 pour 100 contre 23 pour 100 de moelles grasses. Comme on le voit, la proportion est très forte, surtout si l'on tient compte de ce fait que des moelles grasses macroscopiquement présentent parfois un certain degré de prolifération.

De ses nombreuses observations, l'auteur conclut que la moelle ne devient lymphoïde que dans les maladies chroniques entraînant une émaciation considérable, et il admet que les modifications du tissu médullaire sont plutôt en rapport avec la destruction qu'avec la production des éléments figurés du sang. La présence de pigment dans les moelles en activité semble bien établir, en effet, que des éléments du sang sont détruits et remaniés dans le tissu médullaire. Nous ferons cependant deux observations. La première c'est que le tissu médullaire peut aussi proliférer dans les infections aiguës, comme Grohé l'a constaté dans cinq cas d'infection puerpérale. En second lieu, la forte proportion de moelles lymphoïdes, dans certaines infections chroniques, semble prouver que le tissu médullaire des diaphyses osseuses de l'homme a besoin, pour réagir, d'une incitation ou très puissante ou très prolongée, mais elle ne démontre nullement la prédominance des processus destructifs. Grohé fait de plus une remarque intéressante, c'est que dans les affections du cœur la moelle des os reste toujours grasse; l'influence des cardiopathies est tellement marquée que, chez cinq individus atteints à la fois de tuberculose pulmonaire et d'une affection cardiaque, la moelle ne put entrer en prolifération.

Golgi, dans son travail sur la moelle osseuse de la variole, a signalé un cas de typhus pétéchial où la moelle moyennement abondante, de couleur rouge gris, gélatineuse, contenait une grande quantité de cellules blanches et de cellules géantes.

Dans l'infection staphylococcique nous avons vu le tissu médullaire en réaction manifeste; assez fortement congestionné par places, il renferme de nombreuses cellules qui élargissent les travées et compriment les aréoles graisseuses. Les éléments de la série blanche sont les plus abondants; les globules rouges à noyau sont relativement moins nombreux. Il existe un grand nombre de cellules géantes, arrondies ou polygonales, ayant toutes un protoplasma rosé et contenant pour la plupart 3 ou 4 noyaux. Ces cellules sont moins volumineuses que chez les animaux; elles atteignent rarement 30 à 35 μ. L'aspect de la moelle osseuse est tout à fait analogue dans les cas d'infection à streptocoque.

La diphtérie, par contre, ne semble pas déterminer de réactions intenses dans la moelle humaine. Dans des cas de diphtérie toxique, chez l'adulte, nous

avons trouvé des moelles dont la partie centrale paraissait normale; mais à la périphérie de la coupe des cellules infiltraient les travées en les élargissant et formaient des amas par places. Sans être intense, la réaction est donc incontestable.

Dans deux cas de scarlatine, nous avons constaté une fois une moelle absolument normale, une autre fois une légère réaction du tissu médullaire.

Si chez l'homme adulte la moelle osseuse semble présenter une sorte de résistance passive à la réaction, résistance qui, cependant, est assez souvent vaincue, chez l'enfant elle prolifère très facilement. Dans la rougeole maligne, la méningite suppurée, la broncho-pneumonie, P. Haushalter et L. Spillmann (1) ont observé des phénomènes réactionnels très intenses portant surtout sur les grosses cellules blanches et les cellules géantes.

Lésions de la moelle osseuse dans les infections. — Jusqu'ici nous avons surtout décrit les réactions de la moelle des os et nous avons noté les modifications histologiques qui en sont l'indice. Mais il n'y a pas, dans ces cas, de lésion, d'altération du tissu. Il s'agit d'une modification fonctionnelle, on surprend la moelle en pleine activité. Les changements d'aspect sont simplement dus à ce que l'on examine le tissu à des stades différents de sa fonction. De même que les glandes présentent des aspects histologiques variables sans que l'on soit en droit de dire qu'il existe des lésions, suivant qu'elles sont à l'état de repos ou d'activité sécrétoire, suivant que l'excitation nerveuse est forte ou faible, de même la moelle des os est le siège de modifications de texture en rapport avec son activité fonctionnelle.

A côté de ces modifications de la moelle qui sont à la limite indécise de l'état de santé et de l'état de maladie, puisqu'elles sont l'indice de la lutte contre l'agent pathogène, on peut observer dans le tissu médullaire de véritables lésions qu'il nous faut maintenant passer en revue.

Les lésions de la moelle osseuse dans les infections peuvent porter sur les éléments cellulaires, sur les vaisseaux ou sur la trame conjonctive du tissu.

Une première altération surtout fréquente dans les infections aiguës est caractérisée par la disparition du noyau. Elle est extrêmement marquée dans l'infection charbonneuse expérimentale que nous prendrons comme type de la description. A côté des myélocytes normaux, on en voit un grand nombre dont la chromatine nucléaire s'est fragmentée et réunie en petits grumeaux, contenus dans l'enveloppe du noyau. Ailleurs, ce noyau, dont on ne distingue plus du tout la substance chromatique, est simplement représenté par sa membrane renfermant une substance colorée en rose brillant par l'éosine. A un dernier degré, le noyau a complètement disparu et la cellule ne forme plus qu'une masse rouge uniforme. Ces éléments nécrosés, à contours irréguliers, donnent à la préparation un aspect spécial; ils sont d'autant plus nombreux que l'infection charbonneuse a évolué plus rapidement.

A côté de la disparition du noyau, il convient de noter une lésion inverse. Le noyau des cellules géantes et des myélocytes prend, dans certains cas, les substances colorantes avec une intensité anormale. La chromatine est dissoute dans la substance nucléaire et tout le noyau se colore en masse. Nous avons vu que cette modification des réactions colorantes a été considérée par Arnold

(1) P. Haushalter et L. Spillmann. Altérations de la moelle osseuse au cours des infections chez l'enfant. *Soc. de biol.*, 22 juillet 1899, p. 696.

comme le premier stade de la division par fragmentation indirecte, mais que Denys et Demarbaix ont pensé qu'il s'agissait d'altérations cadavériques. Or, on constate parfois cette lésion sans que l'on puisse faire intervenir les modifications survenues après la mort. Trambusti l'a observée dans l'intoxication diphtérique et nous l'avons trouvée à un degré très marqué dans l'intoxication par le phosphore. Il y a là un nouveau rapprochement à faire entre les lésions purement toxiques et les altérations toxi-infectieuses. On peut observer des lésions analogues chez l'homme au cours de la variole. La nucléine est souvent dissoute et parfois elle diffuse dans le protoplasme qui devient apte à fixer les colorants nucléaires : sous l'influence de l'hématéine, la cellule entière prend une teinte violet foncé.

Dans certains cas, le protoplasma lui-même perd ses réactions colorantes; dans d'autres, il renferme une sorte de fente qui entoure le noyau et semble le séparer de la masse protoplasmique.

A côté des lésions cellulaires, ou indépendamment d'elles, on constate quelquefois des lésions conjonctives. Parmi celles-ci, la plus fréquente est la sclérose. Prenons comme type la moelle scléreuse que l'on observe souvent chez les tuberculeux. Elle est de coloration jaune, de consistance ferme. Si on l'examine au microscope, on constate que les travées sont élargies; limitées par d'assez larges tractus conjonctifs et parcourues par de fines fibrilles, elles contiennent peu d'éléments cellulaires. Les artères sont souvent épaissies et entourées d'une gangue scléreuse, formée par des fibres serrées. La sclérose coexiste fréquemment avec la prolifération cellulaire ; les deux lésions sont alors nettement séparées et se produisent dans des régions différentes du tissu médullaire.

Les vaisseaux présentent parfois des lésions marquées d'artérite et de phlébite. Dans la variole, notamment, on trouve en certains points, hors des vaisseaux, des amas de globules rouges, provenant probablement de petites hémorragies. Plusieurs fois nous avons vu autour des artères des anneaux de tissu conjonctif épaissi. Les fibrilles conjonctives sont quelquefois moins grêles et plus visibles qu'à l'état normal ; elles peuvent former un véritable réticulum où sont plongés les éléments cellulaires. Dans certains cas, on trouve enfin des amas microbiens plus ou moins nombreux; dans une de nos observations, on voyait des masses de diplocoques dans les capillaires de la moelle qu'ils obstruaient. Les lésions que nous venons de décrire sont surtout marquées dans les varioles hémorragiques ou dans celles qui sont compliquées d'infections secondaires ; c'est dans ces cas également que l'on rencontre des microbes dans le tissu médullaire.

Chez cinq enfants qui étaient atteints de gastro-entérite chronique et succombèrent à des broncho-pneumonies, Haushalter et Spillmann ont trouvé des lésions marquées d'endartérite et de périartérite. Dans un cas de tuberculose avec dégénérescence amyloïde des viscères, Josué a constaté des lésions de dégénérescence amyloïde des vaisseaux de la moelle.

Enfin des tubercules miliaires peuvent se développer dans le tissu médullaire dans les cas de tuberculose aiguë. Ces tubercules ont la structure habituelle, et peuvent être reproduits expérimentalement en inoculant des cultures de tuberculose dans la moelle osseuse.

Sémiologie de la moelle osseuse. — L'étude des modifications de la moelle osseuse dans les maladies présente une importance considérable au point de

vue de la pathologie générale. Elle nous permet de pénétrer un des procédés de défense de l'organisme. Elle semble moins intéressante au point de vue purement clinique. Cependant la suractivité de la moelle doit expliquer certaines douleurs ressenties, au cours ou à la suite des infections, dans la continuité des membres et surtout dans les régions juxta-épiphysaires. Elle rend compte aussi de l'accroissement des jeunes sujets à la suite de certaines maladies et notamment de la fièvre typhoïde. On peut même se demander si certaines déformations osseuses, certaines lésions du squelette ne sont pas la conséquence du processus morbide dont la moelle osseuse est le siège. La question se pose aussi bien pour les processus dystrophiques que pour les infections. Les ostéopathies pneumiques, les lésions osseuses des dyspeptiques et, notamment, les nodosités des deuxièmes phalanges ne sont-elles pas liées à des lésions de la moelle? Ne doit-on pas aussi invoquer une influence de ce tissu dans le développement du rachitisme ou de l'ostéomalacie?

Ce qui semble démontrer le bien fondé de ces considérations, c'est que l'étude de la fièvre typhoïde a déjà conduit à quelques résultats intéressants. A la suite de cette infection, on peut observer diverses manifestations ostéo-médullaires[1]. Au premier degré, ce sont des douleurs vagues et diffuses qu'on rapproche des manifestations attribuées à la fièvre de croissance. Il s'agit probablement d'une action toxinique diffuse. A un degré de plus, le malade se plaint d'une douleur fixe qui doit être l'expression clinique d'une colonisation microbienne. La résolution se fera ou bien on verra se développer une exostose qui parfois rétrocède, parfois persiste. Enfin, si le microbe a plus de virulence, un foyer d'ostéomyélite se développe souvent, avec une grande lenteur, au point de simuler un abcès froid. Une série évolutive analogue s'observe dans une autre infection, celle-ci à marche chronique, dans la syphilis. Les douleurs ostéocopes, les exostoses, les gommes indiquent également une importante participation de la moelle osseuse.

Le tissu ostéo-médullaire peut être le point de départ d'accidents emboliques. Les fractures, les ostéomyélites, les simples inflammations prolifératives de la moelle ont pour résultat la mise en liberté d'une certaine quantité de graisse. Cette substance passe dans la circulation et peut, s'arrêtant dans les capillaires, notamment dans ceux du poumon, donner naissance à des manifestations graves. On sait, par exemple, qu'à la suite des fractures certains accidents, trop facilement mis sur le compte du choc traumatique, relèvent, en réalité, d'embolies graisseuses. On a même prétendu, et Saunders et Hamilton se sont faits les défenseurs de cette théorie, que le coma diabétique reconnaît un mécanisme analogue. Enfin, dans un grand nombre d'infections et d'intoxications, dans la fièvre typhoïde, la granulie, la morve, dans les empoisonnements par le phosphore, le sublimé, on trouve souvent un certain degré de lipémie qu'expliquent suffisamment les modifications que nous avons étudiées dans la moelle osseuse.

L'étude clinique de la moelle osseuse doit être complétée par l'étude hématologique. L'examen du sang, en montrant un grand nombre de myélocytes, permet d'affirmer la participation du tissu. Or, deux maladies surtout provoquent le passage de ces cellules spéciales qui à l'état normal ne se trouvent jamais dans le sang : ce sont la lymphadénie et la variole. Nous n'insisterons

(1) ACHARD. Manifestations osseuses de la fièvre typhoïde. *Semaine méd.*, 1899, p. 545.

pas sur l'importance de cette constatation pour la lymphadénie, puisque la maladie a été étudiée dans un article spécial. Nous devons seulement dire quelques mots des recherches hématologiques que nous avons poursuivies avec M. Weil dans la variole. Cette infection est caractérisée par une myélocytose tellement spéciale qu'elle peut servir à établir un diagnostic différentiel. Seule la varicelle donne une formule à peu près semblable. Or, cette modification du sang nous l'avons retrouvée également chez les animaux : lapins, singes, génisses, inoculés avec du pus ou des cultures du parasite de la variole. Les profondes modifications trouvées dans la moelle osseuse expliquent ce résultat, mais ne l'expliquent qu'en partie. Car il ressort encore des recherches que nous avons faites avec M. Weil que la variole amène l'apparition dans les organes hémopoétiques de formes cellulaires analogues à celles de la moelle des os. C'est ce qu'on voit nettement, par exemple, dans la rate.

En résumé, l'examen du sang est insuffisant pour permettre d'affirmer, dans un cas donné, le rôle de la moelle osseuse et fournit seulement des indications. Si les myélocytes sont très abondants, il faut penser à la participation de ce tissu; dans le cas de leucémie, on doit admettre une forme myélogène; de même, la présence d'un grand nombre de polynucléaires éosinophiles dans le sang fait supposer une participation de la moelle. Mais il ne faut pas oublier que dans les états pathologiques toutes ces cellules peuvent naître ailleurs, comme va le montrer l'étude de la rate.

CHAPITRE III

PATHOLOGIE DE LA RATE

Le rôle important de la rate dans la protection de l'organisme contre les agents pathogènes n'a été compris que dans ces dernières années. Il semble établi aujourd'hui que cette glande peut servir à la destruction des parasites vivants ou des particules organiques. Mais sa fonction principale consiste à lancer dans la circulation et, par conséquent, à envoyer dans des parties éloignées, des cellules capables de lutter contre les agents infectieux. En face de ce rôle phagocytaire, corollaire de sa richesse en éléments figurés, la rate peut encore contribuer à modifier la constitution chimique du sang, elle produit des substances bactéricides. Mais, pour important qu'il soit, ce rôle protecteur n'est pas indispensable. Les êtres privés de rate résistent encore à l'infection; c'est que les suppléances sont nombreuses, les organes hématopoétiques sont multiples, et les travaux les plus récents tendent à démontrer, contrairement à une opinion accréditée à un moment, que chaque partie n'a pas le monopole exclusif de la fabrication d'une cellule donnée : les mêmes types cellulaires prennent naissance dans tous les tissus. Ces cellules myélocytaires se forment dans la rate comme les lymphocytes et les mononucléaires se forment parfois dans la moelle des os. Pour ne citer qu'un exemple, nous rappellerons que, dans la variole, les modifications réactionnelles de la moelle osseuse et de la rate sont analogues : des deux côtés naissent les mêmes cellules.

LA RATE DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

Les maladies infectieuses retentissent presque constamment sur la rate et déterminent le plus souvent une hypertrophie, parfois considérable de cet organe.

Cette loi comporte un certain nombre d'exceptions; dans la fièvre jaune, la dysenterie et le choléra, la rate ne paraît pas altérée; tout au moins son volume n'augmente-t-il pas; mais son parenchyme subit des modifications que les examens histologiques ont mises en évidence.

De nombreuses recherches, poursuivies dans les maladies humaines et dans les infections expérimentales des animaux, ont montré que toujours la rate présente des modifieations qui, à quelques détails près, sont assez semblables. Aussi peut-on en donner une description d'ensemble; nous n'aurons qu'à résumer les intéressantes observations faites par Dominici et par Bezançon et Labbé.

Il faut étudier séparément ce qui se passe dans le follicule et dans la pulpe.

Le follicule est constitué à l'état normal par un amas de lymphocytes disposés concentriquement autour d'une artériole centrale. A la périphérie se voit une zone de tissu réticulé, comparable à la zone péri-folliculaire des ganglions lymphatiques : elle renferme des leucocytes mononucléés à protoplasma basophile (Dominiei).

Quand le follicule est en activité, c'est-à-dire chez certains animaux et chez l'homme jeune, la partie centrale contient un centre germinatif qui refoule l'artériole et est essentiellement constitué par des leucocytes mononucléaires en caryocinèse, servant à la formation des lymphocytes. Au milieu de ces cellules s'en voient d'autres chargées de granulations nucléaires.

Dans les infections, on observe une abondante prolifération des lymphocytes, dont beaucoup sont en caryocinèse. Formés dans le centre germinatif, ils iront se disperser dans la couronne périphérique et dans la pulpe. Mais la sensibilité du centre germinatif explique la fréquence des lésions qui se développent à son niveau : ce sont des foyers de désintégration, surtout marqués dans le choléra et la diphtérie; de petites hémorragies, des œdèmes gélatiniformes du tissu réticulé avec fusion des cellules (v. der Stricht).

Les modifications qui se passent dans le tissu réticulé péri-corpusculaire sont semblables à celles qui se produisent dans le corpuscule. Ce sont, comme dans le follicule, des proliférations portant sur les lymphocytes et les gros mononucléaires. Mais, en même temps, on voit se développer des cellules qui ne se trouvent pas dans la rate de l'adulte: elles se rencontrent seulement pendant la vie fœtale. L'infection fait donc réapparaître, suivant une loi assez générale, un état évolutif qui avait disparu. Dans la fièvre typhoïde, dans la variole, dans les infections à pneumocoque, on constatera l'apparition de myélocytes, c'est-à-dire de mononucléaires à granulations éosinophiles ou neutrophiles, entremêlés à des formes de transition ou à des polynucléaires. En même temps la pulpe peut donner naissance, comme la moelle des os, à des globules rouges nucléés. Dominici en a signalé la présence chez les animaux qui avaient subi des saignées. Nous en avons trouvé avec Weil dans la variole hémorragique; Bezançon et Labbé ont fait une constatation analogue. Van der Stricht en a également vu dans la peste.

Enfin, dans quelques cas, l'analogie avec la moelle des os est rendue encore plus évidente par le développement de cellules géantes, surtout abondantes chez les animaux.

La réaction est complétée par la tuméfaction et la desquamation des cellules du réticulum et par une congestion, surtout intense dans certaines maladies comme la fièvre typhoïde.

En face de ces modifications réactionnelles, indice d'une activité plus grande, se placent les lésions qui consistent en des nécroses atteignant les cellules individuellement ou par groupes et en une destruction des hématies qui aboutit à la production d'une certaine quantité de pigment ocre.

Les leucocytes dégénérés et les hématies malades sont englobés par les cellules endothéliales et les grands mononucléaires de la pulpe. Ce processus est très marqué dans la fièvre typhoïde (Cornil, Bezançon).

Des modifications de la rate dans quelques infections. — C'est surtout dans la *fièvre typhoïde* que l'état de la rate a fixé l'attention des observateurs. Morgagni avait signalé l'hypertrophie de cet organe au cours de maladies fébriles qu'il est facile de rattacher à la fièvre typhoïde. Quelques auteurs allèrent même jusqu'à faire de l'altération de la rate la caractéristique de la dothiénentérie et décrivirent ainsi des splénites épidémiques et contagieuses. Mais, si la rate est en effet altérée, il faut remarquer que les autres glandes hématopoétiques sont atteintes d'une façon analogue.

L'hypertrophie de la rate débute, comme on sait, au milieu du premier septénaire de la fièvre typhoïde : elle augmente jusqu'à la fin de la deuxième semaine, et peut s'accompagner d'hémorragies intra-parenchymateuses. Il est tout à fait exceptionnel d'observer la rupture de l'organe. Cette rate volumineuse est d'abord ferme, dure, rouge, non ramollie. Ce qui domine à ce moment c'est la congestion du parenchyme qui devient telle en certains points qu'elle aboutit à la production de petits foyers hémorragiques. Les lésions cellulaires sont peu marquées. Siredey note seulement une multiplication des cellules des corpuscules.

A la deuxième période, c'est-à-dire du douzième au trentième jour, la rate reste parfois ferme et dure : plus souvent elle est molle et diffluente, et la coupe est semée de petits points qui sont dus à la saillie des corpuscules de Malpighi. Ceux-ci renferment, comme à l'état normal, des lymphocytes. Mais cette variété de leucocytes est mélangée, dans la partie périphérique des corpuscules, à de nombreuses cellules mono et même polynucléaires. Au milieu de ces cellules on en voit un certain nombre en régression qui, plus tard, seront probablement reprises par les macrophages.

Les cellules de la pulpe sont tuméfiées, volumineuses, et généralement gorgées de débris d'hématies ou de leucocytes ; elles ont les caractères des mononucléaires ; quelques-unes appartiennent au type myélocytaire. Rappelons, à ce propos, que Dominici a montré qu'en injectant à des cobayes vaccinés une dose non mortelle de bacilles d'Eberth, on provoque le développement de nombreuses cellules analogues à celle de la moelle des os. Enfin, comme dans le corpuscule, on observe dans la pulpe des nodules formés de cellules nécrosées.

Parmi les infections qui déterminent le plus fréquemment l'hypertrophie de la rate, nous pouvons citer le *typhus exanthématique*, la *tuberculose aiguë*, les *fièvres éruptives*, notamment la *scarlatine*.

Une mention spéciale est due à la *variole*. Il est classique d'admettre, depuis

les travaux de Golgi et de Ponfick, que l'aspect de la rate n'est pas le même dans la forme suppurée et dans la forme hémorragique de cette infection. L'organe serait augmenté de volume dans la première, tandis que dans la seconde il serait petit, dur, noir et brillant.

Les examens que nous avons pratiqués avec M. Weil, durant la dernière épidémie, nous empêchent d'accepter cette conclusion. L'hypertrophie de la rate est liée, non à la modalité clinique, mais à l'intensité de la réaction. Voilà pourquoi elle est plus fréquente dans les formes suppurées que dans les hémorragiques. C'est ainsi que sur 16 varioles confluentes mortelles, 10 fois la rate était hypertrophiée. Sur 12 varioles hémorragiques, elle ne l'était que 4 fois; mais jamais, dans cette dernière forme de l'infection, nous n'avons vu un aspect spécial.

L'examen histologique, contrairement à l'opinion de Golgi, ne révèle pas non plus de différences fondamentales. Les corpuscules de Malpighi contiennent de nombreux lymphocytes et des mononucléaires plus volumineux. La pulpe est distendue par des cellules appartenant aux diverses variétés leucocytaires, mais ce sont surtout les mononucléaires qui dominent, les uns non granuleux, les autres contenant dans leur protoplasma des granulations généralement neutrophiles. On décèle encore quelques mégacaryocytes, quelques plasmazellen. Enfin, ce qui est vraiment spécial à la variole hémorragique, c'est la présence de globules rouges nucléés.

En résumé, les modifications subies par les cellules de la rate cadrent parfaitement avec la formule leucocytaire du sang. Elles sont analogues aux changements que présentent les autres organes hématopoétiques, notamment la moelle des os. La rate se trouve ainsi, sous l'influence de la variole, contenir les éléments cellulaires qu'elle ne renferme que pendant la vie fœtale et qui, peu de temps après la naissance, semblaient avoir disparu à tout jamais. L'infection a fait revivre un état antérieur.

Gerhardt a montré que la *pneumonie* s'accompagne souvent d'hypertrophie splénique; c'est ce qu'il a noté 18 fois sur 25 cas; 6 fois l'hypertrophie rétrocéda, au moment de la défervescence; dix fois elle persista longtemps, pendant trois ou quatre semaines; enfin, dans quelques cas, le volume de l'organe augmenta encore après la crise.

Les mêmes variations peuvent s'observer dans l'*érysipèle* qui, par certains points de son évolution, se rapproche un peu de la pneumonie.

Enfin, on a reconnu que la rate est rétractée à la période algide du *choléra*; elle devient volumineuse s'il se produit des manifestations typhoïdes.

Les infections chroniques n'épargnent pas davantage l'organe que nous étudions; il suffit de rappeler ce qui se passe dans la *syphilis*, et surtout dans le *paludisme*. (Voir t. II, p. 276.)

L'hypertrophie de la rate avait déjà été signalée par Hippocrate[1], chez les individus buvant de l'eau des marais. Dans les cas aigus, la glande atteint généralement 500 à 600 grammes; elle est ramollie, friable, brunâtre; dans les cas chroniques, son poids peut s'élever à 3, 4 et même 5 kilogrammes. Sa consistance est accrue; de nombreuses adhérences la relient aux parties voisines. En même temps la rate renferme des pigments mélaniques : ce sont des grains arrondis, contenus dans les cellules. Si la mort a lieu pendant un accès, la

[1] HIPPOCRATE. Des airs, des eaux et des lieux, § VII. *Œuvres complètes* (trad. Littré), t. II, p. 27.

veine splénique et la veine porte renferment des cellules mélanifères qui vont s'arrêter dans le foie; si le sujet succombe pendant une période apyrétique, le pigment n'occupe que le parenchyme splénique.

Dans tous les organes et dans tous les tissus où il se rencontre, le pigment ne se trouve que dans les vaisseaux; dans la rate et la moelle osseuse, il occupe les cellules, c'est dans ces points qu'il semble prendre naissance aux dépens des globules altérés et détruits par les hématozoaires du paludisme(1).

A côté du pigment mélanique, existe un pigment ocre qui, contrairement au précédent, est peu abondant dans le sang et infiltre les parenchymes; dans la rate ce sont des granulations brunes, très fines, libres ou englobées dans les cellules.

Nous devons faire une place à part à la *fièvre récurrente*. Pendant les accès, les spirilles envahissent le sang; pendant les périodes d'apyrexie, ils s'accumulent dans la rate, tandis que les autres viscères n'en contiennent pas; c'est du moins ce qui ressort des recherches que Metchnikoff et Soudakewitch(2) ont poursuivies sur des singes : ces savants ont vu les parasites dévorés par les macrophages de la rate : c'est un exemple très remarquable de phagocytose. Ce résultat semble trouver une confirmation dans les expériences de Soudakewitch, qui constate que les singes dératés, contrairement aux singes normaux, succombent à l'inoculation des spirilles. Il est vrai que le fait a été contredit. Tiktine, qui a repris l'expérience, dénie toute influence à la splénectomie; il pense que si Soudakewitch a obtenu des résultats différents, c'est qu'il a opéré pendant l'hiver et qu'il suffit alors de la moindre lésion pour faire périr les animaux.

Role de la rate dans les infections. — L'histoire de la fièvre récurrente nous a fait quitter le terrain de la médecine clinique, et nous a conduit à l'étude des faits expérimentaux.

Les maladies infectieuses inoculées aux animaux déterminent presque toutes une hypertrophie considérable de la rate. C'est ce qu'on observe notamment dans le charbon. D'après Bezançon, la pulpe congestionnée renferme de nombreux leucocytes et des cellules géantes, ayant dix fois le volume de ces leucocytes et renfermant un noyau bourgeonnant. Dans les corpuscules, comme l'avaient déjà noté Martinotti et Barbacci(3), on voit de petits foyers nécrotiques, dans lesquels on distingue souvent de grands macrophages chargés de gros grains de chromatine. Entre les cellules s'accumule un pigment jaune, granuleux, provenant de la destruction des hématies; ce pigment peut aussi s'observer, ainsi que des débris de globules, dans l'intérieur des cellules.

La rate est également volumineuse dans l'infection par le streptocoque. Dans la tuberculose et les pseudo-tuberculoses, dans la morve, elle est fortement hypertrophiée et criblée de granulations.

D'après Gamaleia(4), le pneumocoque peu virulent tue le lapin en quelques

(1) Kelsch et Kiener. *Traité des maladies des pays chauds*. Paris, 1889.

(2) Soudakewitch. Recherches sur la fièvre récurrente. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, p. 515.

(3) Martinotti und Barbacci. Ueber akute Milzenschwellung bei Infectionskrankheiten. *Centralb. f. allg. Pathologie*. Bd x, p. 2., 1890. — Ueber die Physiopathologie der Milzbrandes. *Fortsch. der Medicin*. Bd ix, n° 9-11, 1891.

(4) Gamaleia. Destruction des microbes dans les organes fébricitants. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 229.

jours; la rate est très grosse et gorgée de sang. Si la culture est très active, la mort survient entre 5 et 6 heures, la rate n'est ni volumineuse, ni congestionnée. Le même expérimentateur obtient la splénomégalie, en employant des microbes pathogènes (B. du rouget, de la tuberculose) ou non pathogènes (B. subtilis, B. prodigiosus), en se servant de cultures stérilisées (B. de la morve, de la tuberculose, B. prodigiosus), ou même en injectant au lapin du sang de pigeon ou du lait. Plus récemment Nesti [1] a provoqué également l'hypertrophie de la rate, en injectant des cultures filtrées de B. coli ou de B. tétanique; et surtout des cultures filtrées de B. d'Eberth. Malgré la diversité des conditions expérimentales, l'hypertrophie de la rate et son hyperémie sont constamment suivies, d'après Gamaleia, d'une élévation de température. Or, ayant observé que les bactéries se déforment et s'atténuent dans la rate, Gamaleia soutint qu'il se produit dans cet organe une phagocytose énergique; l'élévation thermique ferait suite à l'activité des macrophages et à la destruction des éléments figurés; ce serait un phénomène secondaire: la fièvre traduirait une réaction de l'organisme.

On était conduit à accepter ces conclusions par une série d'expériences antérieures. Ponfick, Hoffmann et Langerhans, Asch, Siebel, avaient déjà reconnu que les matières colorantes insolubles injectées dans le sang allaient s'accumuler dans certains organes, notamment dans le foie et la rate, et y étaient englobées par les cellules. Si on refait l'expérience avec des microbes, on constate des faits analogues. D'après Wyssokowitsch, les saprophytes sont rapidement détruits, tandis que les microbes pathogènes peuvent prendre le dessus, pulluler, puis envahir le torrent circulatoire. Il semble cependant qu'il y ait une véritable lutte dans la rate. Les expériences de Werigo, de Bezançon, mettent en évidence l'intensité de la phagocytose, mais elles prouvent aussi que ce processus est souvent insuffisant et que les microbes, la bactérie charbonneuse notamment, se multiplient, malgré les cellules spléniques.

On conçoit cependant, étant donnée l'intensité de la phagocytose, qu'il soit intéressant de rechercher l'influence de la splénectomie sur la marche des infections. En supposant même que la rate soit incapable de sauver l'organisme, il suffit qu'elle ait pour mission de détruire des microbes pour que son extirpation diminue la résistance des animaux.

Aussi, dès 1888, avions-nous entrepris sur ce sujet une série d'expériences. Nous avions extirpé la rate à un certain nombre de lapins; puis, au bout de 2 à 4 jours, nous leur avions injecté dans les veines quelques gouttes d'une culture charbonneuse, plus ou moins virulente; les résultats furent très discordants; tantôt les animaux dératés périrent avant les témoins, tantôt ils succombèrent plus tard. La rate ne semblait pas avoir d'influence sur l'évolution du charbon.

Tout autre fut la conclusion de Bardach. L'auteur opéra sur des chiens. 25 animaux témoins furent inoculés, par la voie intra-veineuse, avec 1 centimètre cube d'une culture charbonneuse : 20 résistèrent; 25 dératés furent inoculés de même; 6 seulement ne périrent pas. Bardach a opéré aussi sur des lapins: 35 animaux furent dératés et, après un laps de temps qui varia d'un à trois mois, ils reçurent du premier vaccin; 26 moururent, 9 survécurent à l'inoculation, ce qui prouve déjà que la rate n'est pas la seule cause de l'immunité. On est même porté à admettre que son rôle protecteur est assez effacé; si son extirpation diminue peut-être la résistance au charbon atténué, elle

[1] Nesti. Il volume della milza nelle intossicazione. *La Riforma medica*, 1898, p. 145.

ne modifie en rien l'évolution du virus actif. C'est ce qui ressort de nos expériences rapportées précédemment, de celles de Kourloff, qui introduisit les microbes par la voie sous-cutanée, de celles de Martinotti et Barbacci, qui pratiquèrent les inoculations, quelques semaines ou quelques mois après la splénectomie. Ces derniers auteurs ajoutent que l'opération ne modifie pas l'évolution et les symptômes de l'infection charbonneuse. La courbe thermique est identique dans les deux cas; la seule différence, c'est que, chez les dératés, la leucocytose semble plus abondante; ce résultat s'expliquerait par une activité plus grande des phénomènes caryocinétiques qui se passent dans la moelle des os. Nous ferons remarquer que l'étude de la température chez les animaux infectés après la splénectomie tend à ruiner la théorie de Gamaleia, qui faisait jouer un grand rôle à la rate dans la physiologie pathologique de la fièvre, et avait cru trouver dans cet organe une substance thermogène qui y prendrait naissance au cours des pyrexies.

Les recherches plus récentes de Georgiewsky établissent aussi que l'extirpation de la rate a peu d'influence sur la marche des infections; elle ne modifierait pas l'évolution de l'infection typhique ou pneumococcique chez le chien ou le lapin, et n'influencerait même pas la leucocytose du charbon ou du choléra expérimental.

Avec les travaux de Blumreich et Jacoby [1], Courmont et Duffau [2], un nouveau problème va surgir. D'après ces auteurs, l'extirpation de la rate, loin d'affaiblir la résistance, peut l'augmenter. Blumreich et Jacoby ont vu que les cobayes dératés résistent mieux que les témoins aux infections diphtérique, pyocyanique, cholérique. La splénectomie est sans influence contre l'infection charbonneuse.

Le travail très intéressant de Courmont et Duffau nous apprend que la résistance des animaux varie considérablement d'une part suivant le microbe qu'on utilise, d'autre part suivant le temps qui s'est écoulé depuis l'extirpation de la rate. Si on emploie le staphylocoque pyogène, on constate que l'extirpation a d'abord pour effet de diminuer la résistance des animaux, puis elle l'augmente. Avec le streptocoque les résultats sont diamétralement opposés; les animaux privés de rate depuis peu de temps, 2 à 8 jours, sont plus résistants que les témoins; ceux qui sont opérés depuis 27 à 48 jours sont, au contraire, plus sensibles. Enfin avec le bacille pyocyanique, les animaux opérés succombent plus vite, quelle que soit la date de l'opération. Ces faits extrêmement curieux établissent une fois de plus le danger des généralisations hâtives, et expliquent certainement bien des résultats contradictoires.

Les microbes agissant par leurs produits de sécrétion, on s'est trouvé naturellement conduit à rechercher l'influence de la splénectomie sur la résistance aux toxines. Contrairement à qu'on aurait pu supposer, les résultats ne sont pas comparables à ceux qu'on obtient avec les cultures vivantes; d'un façon générale, la splénectomie paraît augmenter la résistance, surtout si elle a été faite depuis peu de temps. C'est du moins ce qui ressort des expériences de Courmont et Duffau avec la toxine streptococcique et la toxine diphtérique. Mais les différences sont légères, elles étaient nulles dans les expériences de Chimici :

(1) Blumreich und Jacoby. Exp. Untersuchungen über Infectionskrankheiten nach Milzextirpation. *Berl. klin. Woch.*, 1897.

(2) Courmont et Duffau. Du rôle de la rate dans les infections. *Arch. de méd. expérim.*, 1898, p. 451.

les cobayes dératés se sont comportés vis-à-vis des toxines diphtérique, tétanique ou tuberculeuse, comme les cobayes normaux; d'un autre côté le suc de la rate d'animaux normaux ou infectés n'exerce aucune action sur le poison tétanique.

Role de la rate dans la production des substances bactéricides. — Pour expliquer l'action de la rate sur les microbes, on a d'abord invoqué des modifications de la phagocytose. Ce fut l'opinion émise par Gamaleia. La même idée a été reprise par Bardach. Cet auteur soutient, on le sait, que l'extirpation de la rate, en supprimant un centre important de destruction microbienne, diminue la résistance des animaux. Il croit trouver une confirmation de ses idées dans l'expérience suivante : il injecte dans les veines de 4 chiens de la poudre de charbon de bois et, deux jours plus tard, il inocule les animaux avec 1 centimètre cube d'une culture charbonneuse : or, les chiens succombent tous et l'examen microscopique démontre que les cellules de la rate, du foie, de la moelle des os, sont encombrées de particules de charbon de bois et se sont trouvées ainsi dans l'impossibilité d'englober les microbes.

A l'époque où ces premiers travaux ont été publiés, on commençait à peine à entrevoir l'action protectrice du sérum. Aujourd'hui, que d'innombrables recherches ont mis hors de conteste l'importance des propriétés bactéricides des humeurs dans le mécanisme de l'immunité, la question était à reprendre ; elle présentait d'autant plus d'intérêt que les recherches de Hankin [1] ont démontré la présence dans la rate d'une globuline fortement microbicide. Le premier, Montuori [2] aborde ce nouveau problème et rapporte des faits fort intéressants, qui peuvent servir à éclairer bien des points obscurs.

Montuori opère sur des chiens et des lapins, les uns normaux, les autres dératés ; il prend du sang, le défibrine et détermine son pouvoir bactéricide sur le bacille typhique, le vibrion-cholérique et la bactéridie charbonneuse. Or, pendant les 15 premiers jours qui suivent la splénectomie, le pouvoir bactéricide du sang reste normal, puis il diminue et disparaît presque complètement ; mais cette modification est passagère et, au bout de 4 mois environ, le sang a repris son action protectrice. Ces divers changements s'accomplissent plus rapidement chez les animaux jeunes que chez les animaux âgés, plus rapidement aussi chez les lapins que chez les chiens. Ainsi se trouve bien démontré le rôle hématopoétique de la rate ; mais cette glande peut être suppléée par d'autres organes, puisque, au bout de quelques mois, le sang a récupéré son pouvoir bactéricide.

Montuori a complété très heureusement ses expériences en recherchant quelles étaient les modifications chimiques qui surviennent dans le sang des dératés. Il a reconnu que le pouvoir bactéricide du sang normal est dû, comme l'avait montré Ogata, à un véritable ferment ; ce ferment, très abondant dans le sang et la rate, fait défaut dans le sang devenu inactif par suite de la splénectomie.

Si les animaux dératés deviennent plus sensibles à certains virus, ils deviennent plus résistants à d'autres. Dans ce dernier cas, le pouvoir bactéricide augmente et le sang acquiert la propriété de dépouiller les microbes de leur virulence, de les atténuer, ce qui, pour le résultat final, revient exactement au

(1) Hankin. A bacteria-killing globuline. *Proc. Roy. Soc.*, London, XLVIII, p. 93.
(2) O. Montuori. Influenza dell ablazione della milza sul potere microbicida del sangue. *La Riforma med.*, 1893, I, p. 472 et 485.

même. Or, en cultivant comparativement du staphylocoque dans du sérum d'animaux normaux et d'animaux dératés, Courmont et Duffau ont établi que le microbe se développe mieux et s'exalte dans le sérum des animaux privés de rate ; avec le streptocoque, le résultat est inverse, le microbe s'atténue. C'est la reproduction *in vitro* de ce qui se passe dans l'organisme vivant. De leur côté, Blumreich et Jacoby ont reconnu que le sérum des animaux splénectomisés diminue la virulence des bacilles pyocyanique, diphtérique, cholérique, et ce pouvoir du sang explique l'augmentation de résistance constatée dans ces conditions. Ajoutons d'ailleurs que les modifications chimiques des humeurs ne représentent pas le seul facteur dont il faille tenir compte, les auteurs invoquent également l'hyperleucocytose qui se produit en même temps. Mais si les propriétés bactéricides des humeurs sont augmentées, les propriétés antitoxiques ne le sont pas. Ce résultat obtenu par Blumreich et Jacoby peut sembler en contradiction avec les expériences de Courmont et Duffau, qui ont vu l'extirpation de la rate augmenter la résistance aux toxines.

Rôle de la rate dans le développement de l'immunité acquise. — L'immunité procurée par une vaccination dépend surtout des modifications que subissent les propriétés bactéricides des humeurs. On est donc conduit à se demander si ces modifications peuvent se produire quand la rate a été extirpée.

Ce sont les recherches de Tizzoni et Cattani [1] qui ont d'abord appelé l'attention sur ce point. Ces auteurs tentent de vacciner contre le tétanos des lapins ayant subi, de 15 à 45 jours auparavant, l'extirpation de la rate ; les animaux ne deviennent pas réfractaires. De même, Cesaris-Demel [2] ne parvient pas à immuniser contre le pneumocoque un lapin dératé.

Ces faits ne semblent guère acceptables, car tous ceux qui ont repris la question ont obtenu des résultats différents. C'est ainsi que Foa et Scabia [3], opérant sur des animaux dératés depuis 15 ou 20 jours, ont constaté qu'on peut les vacciner contre le pneumocoque aussi facilement que s'ils n'avaient pas été opérés. Les mêmes auteurs ont étudié les propriétés des extraits préparés avec la rate des animaux vaccinés. Ils ont vu que ces extraits peuvent conférer l'immunité contre le pneumocoque, mais le même résultat s'obtient avec les autres organes. Enfin, les extraits spléniques sont incapables de sauver les animaux déjà inoculés, ils ne renferment donc pas l'antitoxine qui se trouve dans le sérum.

Des résultats obtenus par Foa et Cattani, on peut rapprocher ceux auxquels Kanthack [4] est parvenu. Cet auteur a expérimenté avec le bacille pyocyanique et a constaté que l'extirpation de la rate n'abolit pas l'immunité produite par une vaccination antérieure : il a reconnu d'autre part que, malgré l'opération, les animaux peuvent être rendus réfractaires soit au moyen de matières solubles, soit par injection sous-cutanée de petites doses de cultures virulentes. Cette dernière expérience prouve en même temps que l'animal n'a pas perdu

(1) Tizzoni und Cattani. Ueber die Wichtigkeit der Milz bei der exp. Immunisirung des Kaninchen gegen den Tetanus. *Centralb. f. Bakt.* Bd XI, S. 325, 1892.

(2) Cesaris-Demel. Contributo allo conoscenza della milza nelle malattie infettive. *La Riforma medica*, p. 40, t. III, 1891.

(3) Foa e Scabia. Sull immunita e sulla terapia della pneumonite. *Gaz. med. di Torino*, nos 13, 14 e 16, 1892. *La Riforma medica*, p. 92, t. II, 1892.

(4) Kanthack. Ist die Milz von Wichtigkeit bei der exp. Immunisirung des Kaninchen gegen der B. pyocyaneus? *Centralbl. f. Bakt.* Bd XII, S. 227, 1892.

toute résistance contre le microbe. Enfin, Kanthack s'est assuré que, chez l'animal vacciné, qu'il soit ou non dératé, le sang a acquis de notables propriétés bactéricides et thérapeutiques.

A ces faits nous pouvons en ajouter d'autres : c'est ainsi que Righi a pu immuniser des souris dératées contre la fièvre typhoïde et le choléra. Benavico les a vaccinées contre le rouget et a conféré aux lapins dératés l'immunité contre le tétanos ; Orlandi a pu vacciner contre la rage ; Courmont et Duffau ont également réussi contre le staphylocoque et le streptocoque. Nous pouvons donc conclure actuellement que l'extirpation de la rate n'empêche en rien la vaccination.

Dans un travail assez récent, Deutsch [1] a montré que la splénectomie n'empêche pas la formation des agglutines quand on la pratique avant l'injection immunisante. Mais, si on la pratique de 3 à 5 jours après, les agglutines ne se produisent pas ou se produisent en petites quantités. Il semble donc que la rate fixe certains corps agglutogènes. Ce qui le démontre, c'est que cette rate qu'on a extirpée, si on en injecte le suc à un cobaye neuf, confère au sang de celui-ci un pouvoir agglutinant.

La rate dans les intoxications et les maladies de la nutrition. — L'analogie qui existe entre les infections et les intoxications conduit à rechercher comment la rate se comporte dans ces dernières. Nous ne connaissons que peu de travaux poursuivis dans ce sens.

Pilliet a étudié la rate d'animaux empoisonnés avec des substances détruisant les globules rouges. Il a utilisé diverses ammoniaques composées, le nitrite de soude, le phosphore. C'est la paraphénylènediamine qui donne les résultats les plus nets. Son introduction est suivie d'une pigmentation du foie et de la rate; les globules rouges se transforment, dans la pulpe veineuse de la rate, en masses mûriformes pigmentaires : les produits ainsi formés seront ensuite entraînés dans le reste du parenchyme splénique et, de là, portés au foie. Quand le processus est plus lent, les corpuscules s'atrophient, tandis que la pulpe se distend. La rate subit ainsi une involution analogue à celle que lui imposent les progrès de l'âge. Il est plus que probable que des transformations analogues doivent survenir à la suite des infections. C'est une étude qui mériterait d'être reprise.

La rate doit jouer un rôle dans les auto-intoxications. Les troubles gastro-intestinaux, l'alimentation vicieuse, provoquent une hypertrophie de cet organe. C'est peut-être par un mécanisme analogue que doit s'expliquer sa tuméfaction chez les rachitiques : il s'agit d'une splénite interstitielle, caractérisée par un épaississement des vaisseaux et accessoirement par des lésions du protoplasma des cellules (Sasuchin).

La rate est souvent augmentée de volume dans les différentes formes d'anémie. Enfin, d'après F. Meyer, elle renferme chez les cancéreux des substances toxiques qui sont surtout abondantes dans les cas de coma.

[1] Deutsch. Contribution à l'étude de l'origine des anticorps typhiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, p. 689.

SÉMIOLOGIE DE LA RATE

La sémiologie de la rate[1] est extrêmement pauvre. Ses lésions, sauf dans quelques cas, où elles provoquent une gène ou une douleur locale, ne se traduisent par aucun trouble fonctionnel, par aucun phénomène qui appelle l'attention du clinicien. Ce n'est pas à dire que les affections de cet organe ne retentissent pas sur le reste de l'économie, mais les phénomènes pathologiques qui en résultent doivent être soigneusement recherchés.

Nous pouvons admettre, en nous basant sur la physiologie, que les lésions de la rate provoquent des troubles digestifs; car les recherches récentes, notamment celles de Pachon, confirmant les assertions de Schiff et de Herzen, établissent que la sécrétion interne de la rate hâte la transformation du proferment pancréatique en trypsine. L'insuffisance splénique ne supprime pas les fonctions du pancréas, mais les ralentit. Elle doit aussi diminuer l'appétit, car, d'après Gaudechau, l'opothérapie splénique, en activant la fonction pancréatique, rend la faim plus vive.

Il est probable que les troubles de la rate retentissent sur la nutrition. Tout ce que nous savons à ce sujet se réduit à quelques considérations sur le rôle du fer splénique (Bunge).

Toutes les autres assertions qu'on a pu émettre ne sont que des hypothèses. Il n'est guère probable que l'infantilisme des hérédo-syphilitiques dépende, comme on l'a soutenu parfois, des lésions congénitales de cet organe. Enfin, contrairement à ce qu'on a pu penser, la splénectomie n'entrave en rien les fonctions génésiques, elle n'arrête pas l'évolution de la grossesse et ne trouble pas le développement du fœtus.

De toutes les fonctions de la rate, celle qui est la mieux connue est incontestablement la fonction hématopoétique. Aussi, est-ce par l'examen du sang qu'on a cherché à reconnaître l'état de l'organe.

En clinique, on se contente, le plus souvent, de déterminer l'état de la rate d'après son volume. C'est un procédé grossier, mais c'est le seul qui soit pratique. Un grand intérêt s'attache donc à ce point de la sémiotique.

On peut reconnaître le volume de la rate par l'inspection, la palpation et la percussion, ou par l'emploi des rayons de Rœntgen.

Inspection. — Lorsqu'elle est fortement hypertrophiée, la rate peut amener une distension de l'hypocondre gauche, qui sera surtout appréciable dans la position debout; la partie supérieure de l'abdomen est asymétrique : elle est déformée par une saillie qui s'abaisse pendant l'inspiration et remonte lors de l'expiration. Dans certains cas, l'aspect de la région est rendu encore plus particulier par le développement d'un lacis veineux qui donne à la peau une teinte violacée.

[1] Pour l'étude de la pathologie de la rate, on pourra consulter : les articles de Besnier, dans le *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales* ; de Jeannel, dans le *Dictionnaire de médecine et chirurgie pratiques*; de Mosler, dans le *Manuel de Ziemsen*; de Bezançon et Bruhl, dans le *Manuel de médecine*; de Launois, dans le *Traité de médecine et de thérapeutique*; de Litten, dans la *Pathologie de Nothnagel*.

Palpation. — La palpation est la méthode qui rend peut-être le plus de services, car elle renseigne sur le volume de la rate et sur plusieurs de ses modifications.

S'il s'agit d'un enfant nouveau-né, on devra, suivant le conseil de Macé, placer le sujet sur le côté droit, et le pelotonner en ramenant les membres dans une situation analogue à celle qu'ils occupent pendant la vie intra-utérine. L'index, mis en contact avec les fausses côtes gauches, sentira facilement la rate si on l'enfonce d'avant en arrière et de droite à gauche.

Chez l'adulte, on a recours à l'exploration bimanuelle. Le malade est couché sur le dos, les membres inférieurs en flexion. On pourra ensuite le faire coucher sur le côté droit, ou même, comme le conseillait Piorry, lui donner la position génu-pectorale. Le médecin se place à gauche du malade, la main gauche dans la région lombaire. La main droite déprime la paroi entre la onzième côte et le cartilage de la dixième; on profitera des inspirations pour enfoncer progressivement la main. La méthode est fort simple, mais elle expose à quelques erreurs. Il est parfois difficile de distinguer la rate du lobe hépatique gauche hypertrophié, d'un rein volumineux ou ectopié; chez les sujets très maigres, à parois flasques, on peut prendre pour la rate les digitations costales du diaphragme.

Chez les paludéens, la palpation est souvent douloureuse et peut même être dangereuse : elle serait capable de provoquer une rupture. Aussi M. Catrin conseille-t-il d'avoir recours à l'effleurement, la main gauche, appliquée dans la fosse iliaque, remonte lentement vers l'épigastre. On appuie à peine la pulpe des doigts et on arrive à sentir le bord inférieur de la rate et à délimiter sa partie extra-costale.

La palpation renseigne d'abord sur le volume de la rate; puis elle nous fait savoir si l'organe a conservé sa forme normale ou s'il n'est pas bosselé par des tumeurs, parcouru par des sillons. Elle nous indique ensuite sa consistance : la rate est molle dans les infections aiguës, dure dans les maladies chroniques et dans les périsplénites. Dans quelques cas tout à fait exceptionnels on a pu percevoir de la fluctuation et, dit-on, sentir le fameux frémissement hydatique.

Dans la périsplénite, la palpation fait constater à chaque mouvement respiratoire un frottement sec, décrit par Beatty et par Bright. D'autres fois, elle fera sentir des battements qui sont isochrones à ceux du pouls et qui, dans certains cas, étaient déjà visibles à l'inspection. Signalés dès 1652 par Nicolas Tulpius, ce phénomène a été bien étudié par Gerhardt et par Prior. Il s'observe chez des malades atteints d'une hypertrophie cardiaque, le plus souvent liée à de l'insuffisance aortique, lorsqu'ils ont une grosse rate et un état fébrile, par exemple au cours d'une pneumonie ou d'une fièvre typhoïde.

La palpation de la rate provoque souvent de la douleur, surtout quand elle est pratiquée d'une façon brusque. C'est ce qui a lieu dans les cas d'hypertrophie, au cours des infections aiguës comme la fièvre typhoïde et surtout dans le paludisme, dans les abcès et dans les infections de la rate, dans les périsplénites. Parfois, la pression de l'organe détermine quelques manifestations réflexes, comme la toux.

Percussion. — Pour compléter les résultats fournis par la palpation, il faut avoir recours à la percussion. Le sujet sera légèrement couché sur le côté

droit, le bras gauche replié sur la tête. On percute d'abord de haut en bas sur une ligne étendue du creux de l'aisselle à l'épine iliaque antérieure et supérieure. Cette percussion doit être assez forte, à cause de l'interposition possible du poumon ou d'une anse intestinale. La matité étant déterminée sur cette première ligne, on marquera par un trait les deux points extrêmes, puis on percutera d'arrière en avant en partant du milieu de la ligne verticale de matité. On déterminera ainsi la limite antérieure. On terminera en percutant suivant une série de rayons allant de la base vers le sommet des angles formés par l'intersection des deux diamètres. Il sera bon de finir l'examen en pratiquant une nouvelle exploration sur le sujet placé debout.

Sauf dans les cas où la forme particulière de l'organe lui a valu le nom de rate étalée, on peut dire qu'il existe une augmentation de volume, quand la matité atteint 6 à 8 centimètres de haut sur 4. Quelques médecins pensent même que toute rate percutable doit être considérée comme hypertrophiée.

Si l'on veut donner plus de précision aux déterminations cliniques, il faut avoir recours au phonendoscope. C'est la méthode percussive, qui consiste à frapper légèrement avec un marteau percuteur, tout autour de la tige de l'appareil, qui doit être employée.

Auscultation. — De tous les procédés d'exploration de la rate, l'auscultation est celui qui est le plus rarement usité. On peut cependant en obtenir quelques indications intéressantes.

Dans les cas de périsplénite, l'auscultation fait entendre des frottements, doux ou rudes, correspondant aux déplacements de l'organe, lors de chaque mouvement respiratoire.

Ce qui est plus important, c'est qu'on peut parfois constater des souffles systoliques. Signalés pour la première fois par Roser, en 1862, ces souffles ont été perçus le plus souvent au cours de la fièvre intermittente, ils sont surtout marqués pendant la période des frissons. Ils s'entendent également dans les cas de tumeurs leucémiques (Schutzenberger), dans certaines cirrhoses (Bouchard, Leudet). Nous en avons très nettement constaté l'existence chez un malade atteint d'asystolie hépatique, au cours d'une insuffisance mitrale. Ces souffles, d'après Capelletti, sont doux, systoliques, et ne se modifient pas quand on fait varier la position du malade. Leur physiologie pathologique est très discutée. Besnier, Testi, les rattachent à un tiraillement du ligament gastro-splénique ou de l'artère qui y est renfermée. Griesinger invoque une compression des gros vaisseaux de l'abdomen. Capelletti admet une compression des vaisseaux du hile par la capsule épaissie. Naissuriauz, Schutzenberger, les considèrent comme intra-spléniques : c'est la seule théorie qui soit acceptable pour les cas analogues au nôtre.

Ponctions. — On a, à plusieurs reprises, pratiqué des ponctions exploratrices dans la rate. Ce procédé a permis d'y déceler facilement le bacille typhique. C'est surtout dans les cas de tumeurs que cette exploration est importante. Elle fait reconnaître s'il s'agit d'un kyste, et, dans ce cas, par les caractères du liquide, permet de déterminer la nature de la lésion.

Douleurs spléniques. — Pour l'étude sémiologique de la rate, il faut tenir compte de trois facteurs : le volume de l'organe; la douleur spontanée ou provoquée de l'hypocondre gauche; l'état des autres viscères et surtout du foie.

Les altérations aiguës de la rate peuvent se traduire par des douleurs : c'est

ce qui a surtout lieu quand l'organe se développe rapidement, ou quand sa capsule est atteinte. Dans les cas de paludisme aigu, l'hypertrophie se fait souvent avec une rapidité surprenante et provoque une douleur, plus ou moins marquée, de l'hypocondre gauche avec des irradiations vers l'épaule du même côté. Les mêmes phénomènes se retrouvent, mais bien plus rarement, dans les autres infections aiguës. Ils sont surtout appréciables dans les abcès et dans les infarctus. Cette dernière lésion, survenant généralement au cours d'une affection qui attire toute l'attention du médecin, passe facilement inaperçue. Cependant il faudra toujours y songer quand un malade, notamment un cardiaque, se plaindra d'une douleur fixe et pénétrante dans la région de la rate.

La douleur est encore le meilleur signe de la rupture de la rate. Nous reviendrons sur cet accident, auquel nous consacrerons un paragraphe spécial.

Les lésions chroniques de la rate ne provoquent évidemment qu'une sensation de gêne, une tension plutôt pénible que douloureuse. Le malade se plaint de pesanteur, de plénitude dans l'hypocondre gauche. Si la rate est très volumineuse, on observe parfois des phénomènes de compression, de la dyspnée, des vomissements, de la constipation, des douleurs irradiées. L'ectopie splénique produit également des douleurs plus ou moins vives, locales ou irradiées, des vomissements, des sensations de pesanteur, des troubles digestifs. La rate déplacée peut être le point de départ d'autres accidents. Elle subit parfois une torsion sur son axe : il en résulte des poussées de péritonite aiguë ou une rupture de l'organe.

Dans les cas où le processus est moins intense, les lésions de la rate peuvent être le point de départ de poussées de péritonite subaiguë qui aboutissent à la production d'adhérences ; d'autres fois enfin elles amèneront par compression une occlusion intestinale.

Hypertrophie splénique. — L'attention étant appelée sur la rate par les douleurs, ou bien l'examen systématique qu'on doit faire subir au malade ayant conduit à rechercher l'état de l'organe, on constate, par exemple, son hypertrophie. Il sera indispensable, pour se faire une opinion, de bien déterminer quels sont les phénomènes concomitants et surtout de rechercher quel est l'état du foie. La question que soulève l'étude des rapports entre les cirrhoses hépatiques et la splénomégalie a été traitée à propos des affections du foie. Jusque dans ces derniers temps, on admettait sans conteste que les modifications survenues dans le volume de la rate étaient en rapport avec l'état de la circulation hépatique. Une opinion opposée s'est fait jour plus récemment. On a pu soutenir que les lésions de la rate retentissent parfois sur le foie et on a voulu renverser, au moins pour quelques cas, la chronologie classique. La conception est intéressante et paraît acceptable. Car, les altérations spléniques, au cours des divers processus morbides et notamment des infections, doivent évidemment avoir pour conséquence des lésions permanentes. Le foie étant par ses vaisseaux tributaire de la rate et, d'autre part, une synergie fonctionnelle étroite unissant ces deux organes, on conçoit que des altérations spléniques puissent secondairement retentir sur le foie.

Dans certains cas, les altérations spléniques coïncident avec d'autres altérations viscérales et contribuent simplement à compléter le tableau clinique. Ainsi la dégénérescence amyloïde de la rate ne mérite pas d'être décrite à part :

il suffit de connaître sa grande fréquence. La statistique de Hoffmann, qui porte sur 80 cas, nous apprend que le foie était atteint 50 fois, l'intestin 52, les reins 67 et la rate 71 fois. C'est l'organe le plus souvent frappé. De même la rate leucémique ne doit pas être étudiée en dehors du complexus auquel elle appartient. Nous renvoyons aux chapitres concernant le paludisme, les affections du cœur et du foie, pour la description des lésions qui, dans ces diverses conditions, peuvent atteindre la rate. Nous nous contenterons de dire quelques mots des infarctus, des abcès, des lésions tuberculeuses et syphilitiques. Puis, nous décrirons d'une façon un peu plus complète les tumeurs et les kystes et nous étudierons la rate mobile et les ruptures de la rate.

PATHOLOGIE SPÉCIALE DE LA RATE

Infarctus de la rate. — Les artères de la rate se distribuant en des territoires indépendants, on conçoit que leur oblitération amène un infarctus. C'est le plus souvent une embolie qui provoque cette lésion, aussi est-ce surtout chez des cardiaques qu'on l'observe. Elle est déterminée par un petit caillot, par un fragment de valvule, par des débris calcaires provenant d'une plaque athéromateuse de l'aorte. On a vu parfois un fragment de caillot, issu d'une veine périphérique, traverser la circulation pulmonaire et s'engager dans l'artère splénique.

En face de ces embolies mécaniques, il faut faire une place aux embolies septiques. Au cours des endocardites ulcéreuses, de petites particules chargées de microbes produiront une lésion ayant une grande tendance à subir la transformation purulente.

L'oblitération par artérite est beaucoup plus rare. Cependant, nous en avons observé un certain nombre d'exemples, en dehors de toute lésion cardiaque, au cours des diverses infections.

Parfois uniques, le plus souvent multiples, les infarctus sont corticaux ou plus rarement centraux. Leur forme qu'explique suffisamment la distribution des vaisseaux est celle d'un cône dont la base est située sous la capsule, dont la pointe est plus ou moins voisine du hile. Quand il est récent, l'infarctus est noirâtre. Il ne tarde pas à se décolorer, et devient rapidement jaune. Il reste parfois ferme et consistant et représente une sorte de masse, comparable à l'intérieur d'un marron d'Inde, enchâssée dans le parenchyme. Parfois il se ramollit et devient même semi-liquide. En même temps la capsule s'épaissit et, assez souvent, contracte des adhérences avec les parties voisines. Puis le liquide se résorbe et la lésion n'est plus représentée que par une cicatrice fibreuse, foncée, déprimée et parfois incrustée de sels calcaires.

L'examen histologique montre au début une dilatation des vaisseaux qui sont distendus par du sang et remplis par un réticulum fibrineux. Les cellules du tissu deviennent granulo-graisseuses, puis la graisse se sépare sous forme de boules d'acides gras. Plus tard, les travées du réticulum, la fibrine, les cellules, subissent une destruction moléculaire qui explique le ramollissement de la lésion.

Les infarctus qui surviennent au cours des maladies infectieuses passent généralement inaperçus. Ceux qui se produisent chez les cardiaques devront

être soupçonnés quand le malade se plaindra d'une douleur persistante dans l'hypocondre gauche.

Abcès de la rate. — Les abcès de la rate sont extrêmement rares. Dans certains cas, ils représentent la seule localisation d'un processus infectieux. Ils surviennent parfois à la suite d'un traumatisme, le plus souvent chez les individus affaiblis ou surmenés : l'abcès est la signature d'une sorte de pyémie à détermination univiscérale; c'est un processus comparable à celui qui aboutit à la formation de certaines ostéomyélites ou de certaines myocardites suppurées. Le surmenage, nettement mentionné dans plusieurs cas (Bertin. Dalmas, Andouard), est une cause occasionnelle d'une certaine importance.

Ces faits sont exceptionnels et jusqu'ici n'ont guère fait l'objet de recherches bactériologiques. Dans une observation de Monod, l'abcès contenait un pus caséeux qui aurait pu faire penser à de la tuberculose. Les cultures et les inoculations démontrèrent la stérilité du liquide. Quénu a eu l'occasion d'ouvrir un abcès froid de la rate dont le pus renfermait le bacille de Koch.

Quand ils sont secondaires, ce qui est le cas le plus fréquent, les abcès de la rate surviennent par propagation d'une lésion de voisinage : abcès du rein, phlegmon péri-néphrétique, pyléphlébite, perforation de l'estomac, gangrène pleuro-pulmonaire : d'autres fois, ils représentent une localisation au cours d'une pyémie, chirurgicale, obstétricale ou médicale, comme l'endocardite ulcéreuse.

La fièvre typhoïde, qui retentit sur la rate d'une façon si intense, peut parfois être le point de départ d'un abcès. Murchinson en a rencontré deux exemples sur 66 autopsies, Griesinger 2 sur 118. Dans un cas étudié par M. Vinay, la lésion renfermait simplement le bacille d'Eberth.

L'abcès de la rate est un peu plus fréquent au cours du paludisme et de la fièvre récurrente. Ponfick, Kernig, Petrowski, insistent sur les abcès spléniques dans cette infection. Litten ayant eu l'occasion, pendant l'épidémie de Breslau, de pratiquer une centaine d'autopsies, n'en a pas observé un seul exemple. Il s'agit évidemment, dans ces cas, d'une infection secondaire dont la bactériologie est complètement inconnue.

Les suppurations spléniques sont divisées, au point de vue anatomo-pathologique, en trois groupes : l'infiltration diffuse qui est caractérisée, comme son nom l'indique, par une transformation du tissu en une bouillie où le pus, le sang et les cellules sont mélangés : ce sont les cas de ce genre qui ont été décrits sous le nom de gangrène splénique. Dans une deuxième forme la rate renferme un abcès unique, souvent très volumineux, situé en plein parenchyme et limité par une membrane pyogénique; dans un cas rapporté par L'Hermite, l'abcès pesait 59 livres. L'organe est fréquemment augmenté de volume et relié par des adhérences aux parties voisines.

Enfin la rate peut être criblée de petits abcès métastatiques, dont le volume varie de celui d'un grain de chènevis à celui d'une noisette. Ils siègent le plus souvent à la périphérie, affectant une forme analogue à celle des infarctus.

Comme les infarctus, les abcès de la rate passent souvent inaperçus. Quand ils provoquent des troubles, ce sont des douleurs à l'hypocondre gauche, s'accompagnant souvent d'irradiations vers l'épaule du même côté. On doit dès lors penser à une complication splénique, et on admettra l'existence d'un abcès si la fièvre change de caractère et prend le type des fièvres de suppuration. Cette modification de la courbe est assez souvent caractéristique dans l'impaludisme.

Grand-Moursel, qui a réuni 21 observations de ce genre, trouve que l'ouverture s'est faite : 4 fois dans le poumon ; 5 fois dans l'estomac, le côlon descendant, le péritoine ou la veine splénique ; 2 fois dans la plèvre ; 1 fois dans le tissu prérectal, le vagin, la paroi thoracique. Nous ajouterons une observation de Cramer concernant un phlegmon sous-diaphragmatique développé secondairement à un abcès de la rate.

Le diagnostic est évidemment fort difficile. Sur 57 observations rapportées par Grand-Moursel, 14 fois seulement l'abcès fut reconnu pendant la vie.

Abandonné à lui-même, l'abcès peut guérir ; on trouvera plus tard, à l'autopsie, une masse fibreuse souvent incrustée de sels calcaires. D'autres fois, une ouverture se fera à la peau ou dans un organe voisin.

Quand on soupçonne un abcès circonscrit de la rate, on est autorisé à faire une ponction exploratrice, qui, en montrant du pus, fixera le diagnostic et commandera un traitement chirurgical, ouverture de l'abcès à travers la paroi et, dans certains cas, splénectomie. On compte aujourd'hui 6 cas de guérison après l'intervention opératoire.

Tuberculose de la rate. — On peut actuellement diviser l'histoire des modifications de la rate dans la tuberculose en trois chapitres :

I. Chez les tuberculeux, sans qu'il y ait de lésions appréciables dans la rate, on constate assez souvent une hypertrophie de cet organe.

L'augmentation de volume sur laquelle Landouzy, Hénoch, ont justement insisté, s'observe même dans les formes chroniques et bien localisées ; elle se montre souvent d'une façon précoce avant toute manifestation appréciable du côté de l'appareil respiratoire ; c'est la *splénomégalie prétuberculeuse*, bien étudiée par Tedeschi et par Marchiafava.

A une période plus avancée, la rate des tuberculeux est généralement petite et atrophiée. Elle reste volumineuse dans les cas d'infections secondaires, ou lorsqu'elle subit la dégénérescence amyloïde.

L'observation clinique suffit à établir que l'hypertrophie splénique, puisqu'elle se produit en dehors de toute invasion bacillaire, est d'origine toxinique. Les expériences de Nesti confirment cette déduction en montrant que les injections de tuberculine ont pour effet de provoquer une notable augmentation du volume de l'organe.

II. Il n'est pas rare, en faisant l'autopsie d'individus ayant succombé aux diverses formes de la tuberculose, de trouver des lésions bacillaires dans la rate. Celles-ci sont surtout fréquentes chez l'enfant. Ayant examiné 12 rates d'enfants morts de tuberculose, Manicatide a trouvé 8 fois des granulations visibles à l'œil nu, deux fois des lésions décelables seulement au microscope. Chez l'adulte, Rokitansky n'a trouvé que 11 fois des tubercules sur 104 cas qu'il a étudiés.

Les lésions ne présentent d'ailleurs rien de bien spécial. Tantôt sous-capsulaires, tantôt intra-parenchymateuses, elles se présentent sous l'aspect de granulations miliaires ou de masses caséeuses, pouvant bosseler la surface de l'organe. Celui-ci est généralement augmenté de volume, surtout dans les formes aiguës où il atteint des dimensions considérables.

III. Bien plus intéressante est l'histoire de la tuberculose primitive de la rate. La pathologie expérimentale nous avait déjà appris que la rate est souvent l'organe le plus profondément infecté et parfois même le seul atteint, à la suite d'une inoculation tuberculeuse. Des observations publiées dans ces derniers

temps ont démontré que le processus peut chez l'homme se localiser dans la rate et y revêtir des aspects assez divers.

Nous signalerons d'abord une forme aiguë décrite par Scharoldt [1]. On peut en rapprocher l'observation d'Achard et Castaigne [2] qui concerne un homme de 38 ans atteint d'une double phlébite des membres inférieurs et présentant des symptômes généraux indiquant une infection subaiguë. La mort survint au bout de deux mois, et l'autopsie montra une rate volumineuse pesant 1 kgr. 250 et hérissée de tumeurs dont les plus petites avaient le volume d'un grain de millet, les plus grosses celui d'une noix. L'examen histologique et bactériologique permit de reconnaître la nature tuberculeuse de ces lésions qui, à l'œil nu, ressemblaient plutôt au lympho-sarcome. Or les bacilles étaient extrêmement rares et cette lésion est ainsi tout à fait comparable aux pseudo-sarcomes tuberculeux que l'on observe fréquemment chez les chiens (Cadiot).

Parmi les observations de tuberculose primitive de la rate à évolution lente, nous pouvons d'abord citer celle de MM. Quénu et Baudet [3], remarquable par le développement d'un infarctus volumineux formant une sorte de pseudo-kyste.

Rendu et Widal [4] ont appelé l'attention sur un syndrome particulier qu'on peut observer dans ces conditions et qui est constitué par la splénomégalie, l'hyperglobulie sans leucémie, la cyanose des extrémités. Dans l'observation relatée par ces auteurs, la rate, qui pesait 3 kgr. 780, renfermait des lésions tuberculeuses de tout âge, des masses caséeuses, des follicules et de la sclérose constituée par de grandes bandes de tissu fibreux. Dans d'autres cas [5], on observe une tuberculose massive de la rate caractérisée par une tumeur lobulée, bosselée, volumineuse, coïncidant avec une hyperglobulie notable.

Les faits rapportés sont encore trop peu nombreux pour qu'on puisse tracer l'histoire de la tuberculose primitive de la rate, mais ils suffisent pour établir l'existence de ce type clinique, pour en montrer la variabilité et pour nous fournir déjà quelques indications utilisables pour le diagnostic.

Ces lésions de la rate, retentissant fréquemment sur le foie, semblent devoir faire rejeter l'idée d'une intervention chirurgicale. Cependant Hayden dit avoir obtenu un succès chez un malade auquel il a enlevé par la splénectomie une rate qui renfermait le bacille de Koch.

Syphilis de la rate. — La rate est fréquemment lésée dans la syphilis héréditaire. Sur 154 nouveau-nés ayant succombé à cette infection, Haslund constata 58 fois des lésions de la rate; dans 55 cas, il s'agissait d'une hypertrophie de l'organe; dans les trois autres, on trouva des infarctus, une périsplénite, un épaississement de la capsule avec adhérence aux organes voisins.

L'hypertrophie splénique est donc l'altération la plus importante; d'après Birch-Hirschfeld, le poids moyen de l'organe pour des enfants de 2 kilogrammes serait de 14 grammes, ce qui représente 0,7 pour 100 du poids du corps, alors qu'à l'état normal le poids de l'organe ne doit pas dépasser 0,3.

(1) Scharoldt. Ein Fall von substantiven acuten Miliartuberculose der Milz. *Aerzliches Intelligenz-Blatt*, Munchen, 1885, Bd XXX.

(2) Achard et Castaigne. Tuberculose primitive de la rate. *Soc. méd. des hôp.*, juin 1899.

(3) Quénu et Baudet. La tuberculose primitive de la rate. *Revue de gynécologie et de chirurgie abdominale*, 1898.

(4) Rendu et Widal. Splénomégalie tuberculeuse sans leucémie, avec hyperglobulie et cyanose. *Soc. méd. des hôp.*, 2 juin 1899.

(5) Moutard-Martin et Lefas. Tuberculose primitive et massive de la rate. *Ibid.*, 9 juin 1899.

La périsplénite est rare et les adhérences sont exceptionnelles. La capsule est souvent épaissie et par places présente un aspect fibreux. Les travées sont élargies et les cellules ont souvent subi, par places, la dégénérescence graisseuse. Il n'est pas rare de déceler du pigment brun. On ne trouve pas d'amyloïdisme.

Les lésions sont toujours diffuses chez les nouveau-nés, ce n'est que chez les enfants qui succombent au bout d'une ou de deux années qu'on trouve des gommes, miliaires ou volumineuses, ayant le même caractère que dans la syphilis acquise.

On admet dans ce dernier cas quatre variétés de manifestations : l'hypertrophie de la période secondaire, la splénite interstitielle, la gomme et la dégénérescence amyloïde. Cette dernière coexiste le plus souvent avec les deux lésions précédentes.

Signalée pour la première fois par Moxon Walter, l'hypertrophie de la rate s'observe assez souvent à la période secondaire de la syphilis. Elle est surtout fréquente chez la femme et, dans bien des cas, coexiste avec de l'anémie, de la fièvre, de l'hypertrophie d'autres glandes comme les amygdales. Elle ne fait pour ainsi dire jamais défaut dans les cas de fièvre syphilitique et complète le syndrome infectieux qu'on observe à ce moment.

Le traitement ne présente rien de spécial : c'est généralement au traitement mixte, c'est-à-dire au mercure et à l'iodure, qu'on a recours. Les accidents rétrocèdent assez rapidement. Il faut compter en moyenne de 5 à 10 semaines pour que la rate reprenne ses dimensions normales.

Dans les cas de splénite interstitielle, le volume de la rate n'est pas très considérable ; sa consistance est accrue. La surface est souvent parsemée de productions fibreuses. Sur la coupe le parenchyme paraît anémié ; le tissu conjonctif est hyperplasié, la pulpe est raréfiée et présente des points jaunâtres correspondant à des foyers de dégénérescence graisseuse.

D'après Virchow, la lésion initiale consisterait en une hyperémie aboutissant parfois au développement d'infarctus. Plus tard, des altérations artérielles, en diminuant le calibre des vaisseaux et en produisant sur quelques points leur oblitération, expliqueraient le développement des lésions scléreuses.

La dernière lésion qui nous reste à signaler, la gomme, se présente sous deux aspects différents. Dans certains cas, elle atteint le volume d'une noisette ou d'une noix ; les foyers sont alors peu nombreux : ils sont inclus dans l'intérieur du parenchyme ou bien atteignent la surface et peuvent y faire une saillie. De coloration gris rouge au début, la gomme devient jaunâtre et se caséifie à son centre. La structure histologique ne présente d'ailleurs rien de spécial.

La deuxième forme est représentée par les gommes miliaires qui, généralement, sont fort nombreuses. Baumgärtner en a rapporté un bel exemple : la rate volumineuse, atteinte de dégénérescence amyloïde, renfermait de petites gommes jaunâtres, au centre desquelles on voyait des nodules d'aspect puriforme dus à une dégénérescence graisseuse du tissu.

Tumeurs de la rate. — Les tumeurs de la rate sont assez rares et ont été assez mal étudiées. On a signalé quelques cas de fibrome ou de lipome développés sur la capsule d'enveloppe.

Parmi les tumeurs occupant le parenchyme, nous citerons les fibromes, dont Wiltigk semble avoir rapporté la première observation en 1856. Rokitansky, Orth, Fink ont recueilli de nouveaux faits. Ce sont de petites masses arron-

dies, siégeant sous la capsule, généralement près du hile, ou en plein parenchyme (obs. de Nathan-Larrier), dont le volume assez variable oscille entre celui d'un grain de millet et celui d'une petite noix.

Laissant de côté les lymphadénomes et les lympho-sarcomes qui ont été étudiés dans le chapitre consacré à la lymphadénie, nous trouvons les tumeurs caverneuses de la rate qui se divisent en deux groupes, suivant qu'elles se sont développées aux dépens des vaisseaux sanguins ou lymphatiques.

Les angiomes caverneux (Förster, Langhans, Birch-Hirschfeld) sont formés de lacunes tapissées d'un endothélium et pleines de sang. Dans quelques cas, la tumeur était pulsatile.

Les lymphangiomes, dont Fink a rapporté deux intéressantes observations, sont représentés par des masses de différente grosseur, bosselant la surface de la rate : les tumeurs sont formées par un tissu caverneux, dû à une ectasie des vaisseaux lymphatiques.

Cancer de la rate. — Il existe actuellement 10 observations rapportées comme des exemples de cancer de la rate. Mais quelques-uns de ces faits ne sont pas accompagnés d'autopsie, les autres remontent à une époque où l'examen histologique était insuffisant.

On conçoit donc que Cornil et Ranvier aient pu mettre en doute l'existence du cancer primitif.

Le cancer secondaire est consécutif à une tumeur d'un autre organe, spécialement du foie, des reins, de l'estomac, des ganglions rétropéritonéaux. Il affecte deux formes : tantôt la rate est infiltrée et subit une hypertrophie en masse; tantôt elle est déformée par des noyaux isolés ou confluents, entourés de tissu sain ou de sclérose. Quand elles sont superficielles, les tumeurs provoquent un épaississement de la capsule et des adhérences. Leur aspect macroscopique est variable : le cancer est encéphaloïde ou mélanique et, dans ce dernier cas, suit souvent une marche rapide. La structure histologique est celle de la tumeur primitive.

On peut rapprocher du cancer de la rate quelques observations de sarcome. On a observé dans cet organe différentes variétés de sarcome et, notamment des fibro-sarcomes (Weichselbaum), des lympho-sarcomes (Trélat, Kocher), des sarcomes à cellules endothéliales (Flothmann et Wagner, Weichselbaum). Ces tumeurs s'observent généralement chez des sujets jeunes. Clark parle d'un sarcome congénital.

La tumeur peut être extrêmement volumineuse. La rate pèse plus de 1000 grammes; son poids atteignait 1600 grammes dans l'observation de Flothmann et Wagner, 2000 grammes dans celle de Fritsch. Elle peut être isolée dans l'organe ou bien elle envahit tout le parenchyme qui se trouve transformé en une masse jaune ocre, sans qu'on puisse retrouver les restes du tissu splénique.

Dans les sarcomes secondaires, au contraire, les tumeurs sont petites et multiples.

Quelle que soit leur nature, les tumeurs de la rate se traduisent par une sensation de tension et de pesanteur dans l'hypocondre gauche. L'organe augmente rapidement de volume en même temps que le malade se cachectise.

Il est bientôt facile par la palpation et même par l'inspection de reconnaître l'existence d'une tumeur splénique. La rate fait une saillie aisément appré-

ciable qui se déplace sous l'influence des mouvements respiratoires. La percussion permettra de reconnaître l'hypertrophie. Mais c'est la palpation qui fournira les meilleurs renseignements; elle fera constater dans certains cas l'existence de masses bosselées, inégales, parfois douloureuses spontanément ou à la palpation, qui déforment la face antérieure et le bord de l'organe.

On pourra le plus souvent reconnaître, assez aisément, que c'est la rate qu'on a sous la main et non le bord gauche du foie ou le rein. Pour déterminer la nature de la lésion, on se basera sur la cachexie progressive du sujet et l'état bosselé de l'organe. Dans quelques cas, on a pensé à un kyste. Une ponction exploratrice pourra être faite. Il faut seulement se rappeler que certains cancers sont partiellement ramollis. On obtient alors du liquide. Mais celui-ci est épais et brun, bien différent, comme nous allons le voir, du liquide des kystes.

Un seul traitement peut être de quelque utilité : c'est l'extirpation de l'organe. Plusieurs malades ont été opérés au moins dans les cas de sarcome (Hacker, Fritsch, Kocher, Flothmann et Wagner). Mais les résultats n'ont pas été généralement fort heureux, la plupart des malades ayant succombé pendant l'opération ou par suite d'une hémorragie secondaire ou enfin par une généralisation plus ou moins précoce dans les autres organes.

Le diagnostic ne peut être fait que si, chez un individu cachectique, on sent dans la rate des masses bosselées, inégales, parfois douloureuses spontanément ou à la palpation.

Épithélioma primitif de la rate et splénomégalie primitive. — Il convient de faire une place à part à une variété de splénomégalie primitive individualisée par Gaucher [1] sous le nom d'épithélioma de la rate et bien étudiée plus récemment par Picou et Ramond [2].

Les deux observations publiées par ces auteurs sont absolument comparables.

La maladie débute par une douleur dans l'hypocondre gauche. La rate augmente de volume et son hypertrophie est bientôt suivie d'une hypertrophie du foie.

L'hypertrophie de la rate est régulière, totale et uniforme. Elle devient bientôt assez considérable pour amener des crises douloureuses et des phénomènes de compression. Ce qui achève de compléter le tableau clinique, c'est l'existence d'hémorragies multiples et de temps en temps l'apparition d'un léger ictère.

Gaucher insiste sur certains caractères négatifs importants, comme l'absence d'adénopathie et de leucocytose.

Le volume de la rate, dans le cas de Gaucher, égalait presque vingt-sept fois le volume normal. Dans le cas de Picou et Ramond, l'organe enlevé par Bouilly pesait 2800 grammes.

L'examen histologique montre que le tissu est constitué par des logettes conjonctives remplies de cellules épithéliales pourvues de gros noyaux.

La maladie de Gaucher constitue-t-elle une entité morbide? Au point de vue anatomique, mérite-t-elle ce nom d'épithélioma? Faut-il au contraire admettre, avec Cornil, qu'il s'agit d'une hypertrophie splénique?

La clinique permet, en effet, de rapprocher l'observation de Gaucher d'un certain nombre de cas analogues décrits sous les noms d'anémie splénique (Strumpell, Banti), hypertrophie idiopathique de la rate (Muller), cachexie

(1) GAUCHER. *Épithélioma primitif de la rate.* Thèse de Paris, 1882.
(2) PICOU et RAMOND. Splénomégalie primitive. *Arch. de méd. exp.*, 1896, p. 168.

splénique, splénomégalie primitive (Debove et Bruhl). Par contre, l'examen histologique donné par Banti ne semble pas identique aux descriptions de Gaucher, Picou et Ramond. On trouve surtout un épaississement des travées, de la sclérose des glomérules et une disparition du tissu adénoïde normal, qui est remplacé par un réseau à mailles étroites, pauvre en éléments cellulaires et limité par de grosses travées formées de tissu fibreux.

Les symptômes sont assez analogues dans les deux cas.

La maladie débute insidieusement par une pesanteur dans l'hypocondre gauche ou brusquement par une crise douloureuse. Ces crises reviennent souvent à plusieurs reprises.

Bientôt l'anémie s'accuse : le foie augmente de volume. L'ictère se montre quelquefois, l'ascite a toujours fait défaut. A la fin surviennent des troubles digestifs, des hémorragies et une cachexie progressive à laquelle le malade succombe au bout d'un temps assez long qui varie de 2 à 10 ans.

Le diagnostic est relativement facile. On se basera sur l'hypertrophie de la rate, l'hypertrophie moins marquée du foie, l'absence d'hypertrophie ganglionnaire et de leucocytose.

Le traitement médical se réduira à l'administration du fer et de l'arsenic. La splénectomie aurait donné quelques succès. Dans le cas de Bouilly, l'opération a paré aux accidents immédiats, mais le pronostic au bout de 4 mois restait encore en suspens, les lésions du foie continuant à évoluer.

Kystes de la rate. — La rate peut être le siège de plusieurs variétés de kystes.

Les kystes dermoïdes signalés pour la première fois par Andral en 1829 sont fort rares : ils ne présentent rien de bien spécial et ne se traduisent par aucun symptôme.

Andral a décrit des kystes séreux, miliaires et multiples, qu'il compare à ceux qu'on observe sur le col de l'utérus. C'est le seul auteur qui en fasse mention.

Les véritables kystes de la rate comprennent cinq variétés : les kystes séreux, les kystes sanguins, les kystes lymphatiques, les tumeurs fibro-kystiques et les kystes à cholestérine.

Les kystes séreux sont uniloculaires ou cloisonnés et atteignent parfois des dimensions considérables. On en a vu qui renfermaient jusqu'à trois litres de liquide. Celui-ci est clair, blanc ou légèrement jaunâtre, quelquefois incolore et transparent comme de l'eau distillée. La densité est faible et oscille entre 1004 et 1009. Quand on soumet le liquide à la force centrifuge, on obtient un dépôt renfermant, outre quelques leucocytes et quelques cellules endothéliales, une quantité très notable de cholestérine. La paroi est lisse, blanchâtre, formée d'une membrane conjonctive, revêtue d'un épithélium pavimenteux.

Les kystes sanguins sont souvent consécutifs à des traumatismes et sont considérés comme résultant d'un épanchement de sang dans le parenchyme ou dans un kyste séreux préexistant. Dans d'autres cas, ils semblent dus à une lésion des artères, notamment à de l'athérome ou à un anévrisme de l'artère splénique, exceptionnellement à une altération des veines. Suivant son ancienneté, le liquide épanché se présente sous l'aspect d'une masse rouge, puis brune, et enfin jaune rosé. Il renferme des pigments sanguins, des cellules endothéliales et une assez grande quantité de cholestérine.

Les kystes lymphatiques, rattachés à une dilatation des vaisseaux lymphatiques,

contiennent un liquide de densité assez élevée, qui, contrairement à celui des kystes séreux, se coagule spontanément. Il renferme une quantité assez considérable d'albumine et de nombreux globules rouges et blancs.

Les tumeurs fibro-kystiques sont remarquables par la densité encore plus élevée du liquide, qui atteint 1020, par sa coloration jaune et par la rapidité avec laquelle il se coagule.

Les kystes à cholestérine sont très rares. Ce sont, semble-t-il, des restes de vieux kystes qui ont rétrocédé. Ils sont de petites dimensions et renferment une quantité considérable de cholestérine maintenue en suspension dans un peu de liquide.

Nous ignorons les causes des kystes de la rate. Cependant on trouve notée dans beaucoup d'observations l'influence du traumatisme. Dans un cas rapporté par Böttcher, cette cause occasionnelle semble avoir provoqué le développement de kystes multiples dans une rate atteinte de dégénérescence amyloïde.

Klippel et Lefas, ayant constaté l'existence simultanée de kystes spléniques et rénaux, se demandent si la pathogénie n'est pas la même dans les deux cas.

Renggli considère les kystes de la rate comme dus à une invagination de l'épithélium péritonéal. D'après Beneke, il ne serait pas rare de trouver de petits kystes siégeant sur le bord antérieur de l'organe. Ils seraient dus à la rupture accidentelle de la capsule, probablement à la suite d'une congestion brusque de la glande. Une réparation se ferait aux dépens du péritoine et l'histoire des kystes spléniques rentrerait ainsi dans l'histoire plus générale des kystes péritonéaux.

Quand ils sont petits, les kystes ne donnent lieu à aucun symptôme. En s'accroissant, ils compriment les parties voisines et amènent des éructations, des vomissements, de la constipation. Nous reviendrons sur leur symptomatologie en traitant des kystes hydatiques. Ce qui est plus spécial à leur histoire, c'est que, dans certains cas, à la suite d'un traumatisme ou sans cause appréciable ils subissent tout d'un coup un accroissement rapide. Il s'agit alors d'épanchements sanguins qui occupent de préférence la moitié inférieure de la rate.

Les kystes peuvent occasionner une péritonite suraiguë en se rompant dans la cavité abdominale. Parfois ils s'ouvrent dans un organe voisin, particulièrement dans l'intestin.

On a renoncé aujourd'hui à traiter les kystes par la ponction suivie ou non d'une injection irritante. Trois méthodes sont à notre disposition : l'ouverture de la tumeur, la résection partielle de la rate qui a été réalisée avec succès par Gussenbauer et Bardenheuer, enfin l'extirpation de l'organe.

Kyste hydatique. — Le kyste hydatique de la rate est assez rare. Sur un relevé de 235 cas de kystes hydatiques des organes abdominaux, Finsen n'en trouve que 2 dans la rate ; Neisser en note 28 sur 900 cas; Lainé en a réuni 58 cas et Litten estime à 5 pour 100 la fréquence de la localisation splénique.

La lésion se développe généralement à l'âge moyen de la vie. Le sujet le plus jeune était un enfant de 10 ans (obs. de Litten).

Pour expliquer l'arrivée du parasite dans la rate, Litten suppose que l'embryon hexacanthe pénètre dans les lymphatiques intestinaux, gagne le canal thoracique, traverse la petite circulation et s'engage finalement dans l'artère splénique.

Le kyste est toujours uniloculaire; généralement unique, parfois multiple, il occupe le parenchyme, la capsule ou l'épiploon gastro-splénique. Il est isolé ou

coexiste avec des productions analogues dans d'autres viscères. Sa structure et son contenu ne présentent rien de spécial. Ses dimensions sont parfois assez considérables pour déformer complètement la rate. On a cité des cas où le volume dépassait celui d'une tête d'adulte. Les parois sont souvent assez épaisses et fibreuses. La capsule de la rate est fréquemment atteinte et des adhérences se font avec les parties voisines, le diaphragme, l'intestin, l'estomac ou la paroi abdominale.

La tumeur se porte soit vers la partie supérieure du ventre, soit vers le diaphragme qu'elle amincit, en même temps qu'elle refoule le poumon. Quand le kyste subit la transformation purulente, l'ouverture pourra se faire dans la plèvre, les bronches, le côlon ou le péritoine.

Le kyste hydatique s'annonce par une sensation de pesanteur dans l'hypocondre gauche, des phénomènes de compression, dyspnée, vomissements, constipation, douleurs névralgiques locales ou irradiées. Puis le malade s'aperçoit que le côté gauche est déformé; on constate, en effet, une voussure de la région. La palpation permet de reconnaître que la rate est volumineuse et parfois bosselée; mais ce n'est que dans quelques cas exceptionnels qu'elle fait percevoir de la fluctuation ou du frémissement hydatique, comme dans l'observation de Magdelain.

L'évolution est lente et, ce qui est fort important pour le diagnostic, la tumeur augmente de volume sans troubler l'état général. Cependant des complications sont possibles. Le kyste peut se rompre dans la cavité péritonéale ou s'ouvrir dans les bronches; d'autres fois il subit la transformation purulente, ce dont on est averti par l'apparition d'une fièvre à exacerbations vespérales et par une tendance à l'hecticité. Dans les cas de Davaine et de Brault, l'ouverture de la poche dans l'intestin se traduisit par des accès de diarrhée et la présence d'hydatides dans les selles.

Le pronostic est fort grave. Sur 54 observations, Lainé compte 6 guérisons seulement.

Le diagnostic devra être fait avec les tumeurs des organes voisins, notamment du lobe gauche du foie, du rein, du pancréas ou même de l'ovaire. Quand on a localisé la lésion, il faut reconnaître sa nature. La discordance qui existe entre la conservation d'un bon état général et le développement de la tumeur fera penser au kyste hydatique. Une ponction exploratrice fixera le diagnostic. Elle donnera issue à un liquide clair, contenant une assez grande quantité de chlorure de sodium et prenant sous l'influence du perchlorure de fer une coloration brune due à la présence d'acide succinique. L'examen histologique pourra rendre le diagnostic encore plus certain en montrant des crochets.

Si la ponction est très utile, elle n'est pas toujours inoffensive. Elle a pu être suivie de manifestations cutanées comme l'urticaire, de dyspnée, de vomissements, parfois de frissons et de fièvre. Enfin dans certains cas elle a provoqué des syncopes graves. Un malade, observé par Martineau, succomba ainsi brusquement pendant la ponction.

Le traitement consiste soit dans la ponction suivie d'une injection antiseptique, soit dans une intervention chirurgicale, splénotomie ou même splénectomie.

Ruptures de la rate. — Bien que rares, les ruptures de la rate, c'est-à-dire les solutions de continuité intéressant la capsule et le parenchyme, sont beaucoup plus fréquentes que celles des autres organes; mais il est tout à fait

exceptionnel d'observer cet accident dans une rate saine. Il ne se produit guère qu'à la suite d'un violent traumatisme : contusion intense ou chute d'un lieu élevé, ou par suite des efforts que nécessite le travail de l'accouchement. En général, la rupture atteint des rates profondément lésées; elle est surtout fréquente chez les vieux paludéens, mais peut survenir au cours d'infections aiguës : fièvre typhoïde, fièvre récurrente, typhus exanthématique. Le plus souvent une cause occasionnelle explique la rupture. C'est un effort musculaire, une quinte de toux, un éternuement; ou bien c'est à la suite de la palpation. Quelquefois, c'est à l'occasion d'un accès aigu survenant au cours du paludisme chronique. L'importance du paludisme dans l'étiologie de la rupture explique la rareté de cet accident en France, sa fréquence relative dans les régions tropicales. Playfair, dans les Grandes Indes, en a recueilli 20 exemples en 2 ans et demi. D'après Choux, qui en a réuni 147 observations, il faudrait distinguer deux cas : tantôt la rupture survient chez des individus atteints depuis peu de temps ; les accidents apparaissent spontanément alors que la rate n'est pas encore bien volumineuse ; tantôt il s'agit de vieux paludéens ayant une rate déformée par la splénite : dans ce cas la rupture est généralement consécutive au traumatisme.

Les ruptures de la rate sont uniques ou multiples, superficielles ou profondes, occupant le plus souvent la face externe et l'extrémité supérieure; elles sont linéaires ou évasées, ou bien elles consistent en une perte de substance comblée par un caillot. Dans certains cas, la rate est comme éclatée et divisée en trois ou quatre morceaux. D'après Barallier, il existe des ruptures sous-capsulaires, caractérisées par un foyer hémorragique intra-parenchymateux avec intégrité de la capsule. Colin a décrit des ruptures sèches n'intéressant que la capsule et respectant le tissu.

Dans la plupart des cas, une hémorragie se produit et le sang provenant de cet organe si vasculaire se répand dans le péritoine ou reste enfermé dans une sorte de poche constituée par d'anciennes adhérences. Il n'est pas rare de trouver plusieurs litres de sang dans la cavité abdominale.

Le début des accidents est généralement brusque. Le malade accuse subitement une douleur atroce dans le flanc gauche, accompagnée parfois de la sensation d'une rupture interne. Il peut succomber ainsi par syncope avant même qu'une hémorragie suffisamment abondante pour expliquer la mort ait eu le temps de se produire.

Si la vie se prolonge quelques instants, on verra se dérouler les symptômes des grandes hémorragies. Le malade pâlit, la peau devient blanche, froide, elle se couvre de sueurs visqueuses. Le pouls est petit, fréquent, la respiration s'accélère. Des vomissements peuvent compléter le tableau. Puis la mort survient par syncope, ou par collapsus; ou bien le malade succombe dans le coma après avoir eu parfois des convulsions. Dans quelques cas, on voit se produire une ecchymose de l'abdomen et des lombes.

En face de ces formes foudroyantes se place une forme rapide dans laquelle la vie se prolonge cinq ou six jours. Les accidents rappellent ceux de la péritonite : douleur, vomissements bilieux, pouls petit, etc. Dans la forme subaiguë, ces phénomènes sont beaucoup moins marqués et l'on croit parfois que la guérison va survenir, quand le malade succombe brusquement. Dans les observations de Barallier et de Chaumel, la survie fut de 12 jours.

Enfin, quand des adhérences anciennes circonscrivent la lésion, l'hémor-

ragie est localisée et la guérison est possible. Elle ne serait pas rare dans certains cas de rupture sèche : l'enveloppe céderait seule et la cicatrisation se produirait sans grand accident. On trouverait assez fréquemment chez les vieux paludéens des cicatrices qui semblent attester la guérison de ruptures anciennes.

Le diagnostic, toujours difficile, se fera d'après le siège de la douleur, les symptômes hémorragiques, l'ecchymose lombaire et la connaissance des altérations antérieures de la rate.

Le traitement est celui des grandes hémorragies : repos absolu, ergotine, opium; applications de glace sur la région splénique; injections sous-cutanées de sérum artificiel. Dans un cas, Riegner sauva le malade en pratiquant la splénectomie. Il s'agissait d'un jeune homme de 14 ans dont la rate, qui était saine, s'était rompue à la suite d'un traumatisme. La quantité de sang épanché était d'un litre et demi. Pitt et Ballance ont rapporté également trois cas de splénectomie suivis de succès. Si l'hémostase se fait spontanément, on pourra plus tard être amené à faire une laparotomie pour enlever le sang épanché dans le péritoine (Vincent).

Rate mobile. — L'ectopie splénique peut être isolée ou bien elle coïncide avec diverses ptoses viscérales, notamment avec une ectopie du rein. Plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, elle s'observe chez celles qui ont eu plusieurs grossesses ou qui ont beaucoup maigri. C'est tantôt une rate normale qui se déplace, tantôt une rate hypertrophiée, notamment à la suite du paludisme, dont l'augmentation de volume a déterminé un tiraillement et une distension des ligaments suspenseurs.

Dans certains cas la rate descend seulement de quelques centimètres au-dessous des fausses côtes, d'autres fois le déplacement est si marqué, qu'on a affaire à une *rate flottante*, qui peut occuper les diverses parties de la cavité abdominale, atteindre la région ombilicale, descendre dans la fosse iliaque gauche, parfois même dans la droite, venir se mettre en rapport dans l'excavation pelvienne avec l'utérus, l'ovaire, le vagin ou le rectum.

Ainsi déplacée, la rate peut rester mobile; elle change de place dans les divers mouvements du corps, ou sous l'influence de la palpation. D'autres fois elle contracte des adhérences qui la fixent dans sa situation nouvelle.

En descendant dans la partie inférieure de l'abdomen, la rate étire un pédicule qui renferme les ligaments gastro-splénique et pancréatico-splénique, parfois la queue du pancréas, enfin les vaisseaux anormalement développés. L'artère splénique peut atteindre le volume du pouce, la veine celui d'une anse intestinale.

La torsion de ce pédicule aura pour conséquence la production de lésions spléniques telles que turgescence, congestion, infarctus, et plus tard sclérose et dégénérescence graisseuse.

Pilliet, qui a fait l'étude histologique des rates ectopiées, a trouvé une atrophie des corpuscules de Malpighi, de l'endartérite, des thrombus, des foyers hémorragiques et des dégénérescences graisseuses de la pulpe. Malgré leur étendue, ces lésions ne sont pas irréparables : elles semblent susceptibles de rétrocéder en partie à la suite de la splénopexie.

L'ectopie rénale peut débuter brusquement : à la suite d'un traumatisme, d'un effort, d'un coup ou d'une chute se produit une véritable luxation qui peut se traduire par une douleur très vive, parfois par une syncope.

Bien souvent le malade ignore l'infirmité dont il est atteint, et c'est par hasard que le médecin la découvre. Cependant, dans la plupart des cas, existent quelques troubles subjectifs : des douleurs plus ou moins vives occupant l'hypocondre gauche et s'irradiant vers l'épaule du même côté, des sensations de pesanteur ou de tiraillement, l'impossibilité du décubitus latéral. Piorry, Hartmann ont constaté que, dans quelques cas, la rate ne devient douloureuse que lorsqu'elle descend dans l'abdomen.

La rate ectopiée, les vaisseaux qui la nourrissent peuvent s'oblitérer ou se rompre : dès lors l'organe s'atrophie rapidement.

Un des accidents les plus sérieux est représenté par la torsion du pédicule. Le malade est pris brusquement de douleurs abdominales et de vomissements. Le ventre est ballonné. Le pouls est petit, faible et rapide; les traits sont tirés et le facies prend l'aspect péritonéal. Si l'on intervient à ce moment, on trouve dans le péritoine une certaine quantité de liquide dépourvu de microbes (Morax). Si la vie se prolonge, des adhérences se formeront qui pourront entraîner à leur suite de nouveaux troubles ou même provoquer un étranglement interne.

L'ectopie de la rate sera reconnue par la percussion qui donnera une zone sonore à la place de la matité splénique normale et par la palpation qui permettra de sentir l'organe déplacé. S'il a son volume normal, on le reconnaîtra à sa forme, sa consistance, et l'on pourra même percevoir les incisures de son bord interne. Puis on sentira le ligament gastro-splénique qui forme un cordon allongé. Si l'organe est hypertrophié, le diagnostic, beaucoup plus difficile, devra être fait avec toutes les tumeurs de l'abdomen, tumeurs du rein, de l'épiploon, de l'ovaire, utérus gravide. Quand la tumeur est encore mobile, on constatera, en donnant au malade la position de Trendelenburg, que la rate, suivant les lois de la pesanteur, quitte la région où elle était tombée pour revenir à sa situation normale (Hartmann).

Le traitement est avant tout palliatif. Si la rate est volumineuse, il faudra prescrire la quinine, l'arsenic, l'hydrothérapie. Si elle est mobile, on essayera de la maintenir en place par un bandage approprié. Si cette méthode ne réussit pas, il faudra, surtout si l'organe n'est pas trop volumineux, recourir à la splénopexie. Une difficulté opératoire résulte de la friabilité du tissu. Bardenheuer fait sortir la rate par une boutonnière péritonéale qu'il rétrécit ensuite, et la fixe par un sac cellulo-aponévrotique à la dixième côte. Rydigier la loge dans une pochette formée par le décollement du péritoine pariétal. Enfin, Zykoff, se basant sur d'intéressantes recherches expérimentales, propose d'entourer la rate par des fils de catgut qui lui formeraient une sorte de filet et qui seraient fixés à la paroi abdominale.

Quand l'organe est volumineux ou situé dans une position anormale, il faudra avoir recours à la splénectomie. En cas de torsion du pédicule, c'est cette opération qu'il faut faire d'urgence. Hartmann a sauvé ainsi un de ses malades.

Déformations de la rate. — Dieulafé (1) a appelé récemment l'attention sur les déformations que peut présenter la rate par suite de compressions ou de constrictions exercées sur le thorax. Ce sont des fentes et des dépressions analogues à celles du foie avec lesquelles elles coexistent fréquemment. Produites le plus souvent par le corset, parfois par une ceinture, ces lésions sont naturellement

(1) Dieulafé. Déformations de la rate par constriction thoracique. *Presse médicale*, 31 octobre 1900.

surtout fréquentes chez la femme. On peut en distinguer trois variétés, suivant qu'il y a compression de la partie supérieure de la rate, redressement vertical ou effilement d'une des extrémités.

Périsplénite. — Il est très fréquent, dans les autopsies de trouver à la surface de la rate des épaississements de la capsule et du péritoine voisin. Parfois l'organe est complètement enveloppé par une membrane épaisse; d'autres fois les épaississements sont partiels formant des plaques d'apparence fibreuse, ayant la dureté du cartilage et se présentant sous l'aspect de masses étendues ou de petits points disséminés. Dans certains cas ces lésions s'infiltrent de sels calcaires.

Le péritoine participe fréquemment à l'inflammation. Des adhérences unissent la rate aux organes voisins et, dans l'épaisseur de ces fausses membranes, peuvent se développer secondairement de nouvelles lésions, des kystes, des foyers hémorragiques, des abcès. D'autres fois, la capsule épaissie, comprimant les vaisseaux de la rate, entrave la nutrition et entraîne l'atrophie de l'organe.

Enfin, au cours d'infections aiguës, comme la fièvre typhoïde, la fièvre puerpérale, le paludisme, à la suite d'infarctus ou consécutivement à des traumatismes, on a vu se développer des phlegmons périspléniques comparables aux phlegmons périnéphrétiques. Cette périsplénite aiguë peut se propager à la plèvre à travers le diaphragme, comme l'ont vu MM. Merklen et Davillé dans la fièvre typhoïde.

La périsplénite chronique et les adhérences qui l'accompagnent se traduisent par des douleurs violentes, parfois irradiées à l'épaule gauche et survenant surtout après les repas. Le gonflement de l'organe est suivi d'un tiraillement des adhérences.

Splénectomie. — Nous avons, à plusieurs reprises, parlé des résultats obtenus par les chirurgiens qui ont pratiqué l'extirpation de la rate. Si nous consultons les tableaux qui terminent l'intéressant article de Quénu (1), nous constatons que cette opération est excellente dans les cas où l'organe fait hernie à travers une plaie de la paroi : sur 25 opérés dans ces conditions, 24 guérirent. Ces faits, confirmant les résultats obtenus chez les animaux, démontrent que des suppléances se produisent facilement. D'ailleurs Vaquez, qui a étudié avec grand soin l'hématologie des splénectomisés, n'a trouvé que des modifications légères et passagères du sang. Le nombre des globules rouges qui diminue tout d'abord, ne tarde pas à revenir à la normale, et la leucocytose n'est ni plus abondante, ni plus durable qu'après toute autre opération de même importance.

Pratiquée sur une rate mobile, l'opération est assez bonne; sur 51 cas, il y a 44 guérisons. Pour les kystes hydatiques, Quénu a réuni 11 observations dont 7 terminées d'une façon favorable.

L'évolution est tout autre quand il s'agit de tumeurs ou même d'hypertrophies simples. Sur 28 malades atteints d'hypertrophies simples, 5 seulement ont guéri; sur 21 porteurs de tumeurs spléniques, il n'y eut que trois guérisons, et encore un des individus qui résista à l'opération mourut de récidive cinq mois plus tard.

Dans la plupart des cas la mort est survenue soit peu de temps après l'intervention, par choc traumatique, plus souvent encore par suite d'une hémorragie incoercible, qu'expliquent suffisamment les altérations des vaisseaux et du sang.

(1) Quénu. Affections chirurgicales de la rate. *Traité de chirurgie*, Paris, 1898, t. VI, p. 942-976.

Reste la question de la rate paludéenne. Quénu a réuni 22 opérations, dont 12 suivies de mort. Jonnesco rapporte que sur 56 paludiques qui subirent la splénectomie, 18 se rétablirent. Si l'on considère les statistiques récentes, on trouve 12 guérisons sur 15 splénectomisés. Jonnesco, qui a eu l'occasion de pratiquer 10 fois la splénectomie, a enlevé des rates pesant 4620 et 5750 grammes. Il rejette donc l'opinion de quelques chirurgiens qui pensent qu'on ne peut enlever une rate dont le poids dépasse 5 kilos.

En résumé, tout le pronostic de la splénectomie dépend des conditions dans lesquelles on opère. C'est donc à la détermination exacte de l'état de la rate, et surtout à l'étude du sang qu'il faut demander actuellement les indications de l'intervention chirurgicale.

CHAPITRE IV

PATHOLOGIE DU SYSTÈME LYMPHATIQUE

Le système lymphatique est muni d'organes protecteurs fort nombreux, les follicules clos et les ganglions, auxquels semble dévolu un double rôle : arrêter les éléments figurés et les produits solubles que leur amènent les réseaux lymphatiques pour retenir ou modifier ceux qui peuvent être nuisibles à l'organisme; — déverser dans le sang les cellules et les produits solubles qui peuvent lui être utiles. Pour remplir leurs fonctions, les follicules et les ganglions ont été échelonnés, d'autant plus abondants que la région correspondante était plus exposée à un envahissement par les microbes. Ils sont relativement peu nombreux à la racine des membres, surtout des supérieurs. Sur les membres abdominaux, leur nombre s'accroît et se multiplie d'autant plus qu'ils doivent servir à protéger contre les bactéries provenant des organes génitaux externes et de la marge de l'anus.

C'est surtout au niveau des parties communiquant largement avec l'extérieur que les ganglions sont abondants. C'est par là, en effet, que l'infection tend le plus souvent à se produire. Aussi trouve-t-on une première ligne de défense, sorte de poste avancé, constituée par des productions lymphoïdes sous-muqueuses. Les follicules de la base de la langue, du pharynx, l'amygdale palatine, l'amygdale pharyngée de Luschka, forment un anneau lymphatique destiné à lutter contre les bactéries de la bouche et de la gorge. Plus rares dans l'œsophage et l'estomac, les productions lymphoïdes sont extrêmement abondantes dans toute l'étendue de l'intestin où elles constituent les follicules clos et les plaques de Peyer. C'est dans l'appendice, qui est le plus facilement attaqué par les agents infectieux, que le système lymphoïde est le plus développé, formant un véritable amas glandulaire qu'on a comparé assez justement à l'amygdale. Au delà de cette première ligne de défense, nous trouvons les ganglions, qui représentent autant de forteresses échelonnées les unes derrière les autres. Nous n'avons pas besoin de rappeler que leur nombre est en rapport avec le danger de l'infection. On sait combien les ganglions sont nombreux autour des bronches, à la racine des poumons et surtout dans le mésentère.

Dans un grand nombre de circonstances, les bactéries les plus diverses franchissent le tégument cutané ou les muqueuses. Elles seront arrêtées par les ganglions et y séjourneront sans susciter aucune réaction, sans déterminer aucun trouble. Loomis et Pizzini ont constaté chez des individus en apparence normaux la présence de bacilles tuberculeux dans les ganglions trachéo-bronchiques et, plus rarement, dans les ganglions mésentériques. Manfredi et Perez([1]), examinant les ganglions lymphatiques chez 85 animaux, y ont trouvé des bactéries dans 75 cas. Les mêmes recherches pratiquées sur 3 cadavres humains ont donné les trois fois un résultat positif. Ce sont les ganglions sous-cutanés qui sont le plus souvent infectés; les trachéo-bronchiques viennent en seconde ligne; les mésentériques sont assez fréquemment stériles. Parmi les espèces rencontrées, nous citerons diverses sarcines, le staphylocoque, doré ou blanc, le *B. mesentericus*, un bacille pseudo-typhique, etc.

Cependant les microbes enfermés dans les ganglions y subissent de notables altérations. Manfredi a établi qu'ils perdent peu à peu leur virulence et, à la longue, finissent par être détruits par un procédé spécial qui semble différer des moyens mis en œuvre dans les autres parties de l'organisme, mais qui n'est pas encore bien connu. Ces modifications se font lentement. Aussi, bien qu'elle varie suivant le microbe qu'on étudie et l'animal sur lequel on expérimente, la persistance des germes est-elle souvent fort longue. Le staphylocoque doré, par exemple, survit 40 jours chez le cobaye et 30 chez le chien; le bacille typhique, 60 jours chez le cobaye et 30 chez le chien; la bactéridie charbonneuse 25 jours chez le chien. Il est intéressant de remarquer qu'à ce moment, toutes les autres parties de l'organisme ne contiennent plus de microbes.

Cette persistance des microbes dans les ganglions doit expliquer certaines rechutes, notamment celles de l'érysipèle. Nous croyons aussi qu'elle joue un rôle dans les accidents qui surviennent à la convalescence de la scarlatine. Les lésions angineuses qui caractérisent le début de cette infection ont pour effet de permettre au streptocoque buccal de pénétrer dans les réseaux lymphatiques : les ganglions cervicaux s'engorgent. Plus tard, au moment de la convalescence, une nouvelle infection d'origine ganglionnaire pourra se produire. Le malade aura de la fièvre et se plaindra d'adénopathies douloureuses. Dans quelques cas, l'infection ganglionnaire reste isolée. D'autres fois, elle sera le point de départ d'accidents plus sérieux, et notamment d'une poussée de néphrite.

Fièvre ganglionnaire. — Les ganglions, comme toutes les dépendances du système lymphatique, sont surtout développés pendant l'enfance. C'est à cette période de la vie qu'ils présentent leur plus grande activité fonctionnelle. C'est, en effet, à ce moment que les chances d'infection sont les plus grandes. Aussi le système lymphatique se montre-t-il particulièrement vigilant. La moindre lésion provoque rapidement un engorgement ganglionnaire. Dans certains cas, les adénopathies surviennent sans qu'on saisisse leur cause et leur point de départ : les faits de ce genre sont souvent réunis sous le nom de fièvre ganglionnaire. Cette expression, proposée par Pfeiffer, est adoptée aujourd'hui par un grand nombre d'auteurs. S'agit-il, comme on l'a cru à un

([1]) Perez. Modo di comportarsi del sistema ganglionare linfatico rispetto ai micro-organismi. *Labori di Laboratorio, publicati dal L. Manfredi.* Palermo, vol. III, 1897. — Manfredi. Sull' importanza del sistema gangliare linfatico nella dottrina moderna dell' infezione e dell' immunità. *Ibid.*, IV, 1898. — Manfredi e Viola. Influenza dei gangli linfatico nella produzione dell' immunità verso le malattie infettive. *Ibid.*

moment, d'une véritable entité morbide? Voici comment les choses se passent :

Un enfant est pris brusquement de fièvre avec un peu de coryza, de stomatite ou d'angine. Les accidents sont si bénins qu'on y attache peu d'importance et, deux ou trois jours plus tard, on remarque des adénopathies un peu douloureuses occupant la région cervicale. Les jours suivants, les ganglions deviennent plus volumineux; parfois d'autres ganglions se prennent ; un mouvement fébrile se produit. Puis, au bout de quelques jours, les accidents rétrocèdent. Exceptionnellement, un ou plusieurs ganglions suppurent.

Ces adénopathies sont dues aux bactéries les plus banales : staphylocoque, streptocoque, pneumocoque. Une lésion minime de la bouche, du nez ou du pharynx, parfois à l'occasion de la dentition, d'une grippe, d'un refroidissement ou d'une gastro-entérite, permet une infection légère qui provoque une adénopathie hors de proportion avec la cause primitive. Ce qui est spécifique, ce n'est pas la maladie, c'est le terrain sur lequel elle évolue, c'est le jeune âge du sujet (1).

Il en est exactement de même pour la tuberculose. On observe fréquemment chez l'enfant des adénopathies bacillaires trachéo-bronchiques ou mésentériques dont la porte d'entrée ne peut être retrouvée, si bien que pendant longtemps, on les a considérées comme des manifestations primitives.

Des adénopathies dans les affections aiguës. — Les adénopathies qu'on observe dans les infections sont de deux ordres. Les unes se produisent dans les régions envahies ou menacées ; elles ont évidemment pour effet de circonscrire le processus, d'empêcher sa diffusion et de préserver l'économie. Les autres surviennent à distance. A l'occasion de furoncles développés sur le cou, nous avons observé des adénopathies inguinales, assez aiguës pour provoquer de la douleur et appeler l'attention du malade. Réciproquement une blennorragie survenant chez un sujet jeune peut être suivie d'engorgements des ganglions inguinaux et, en même temps, de petites adénopathies multiples au cou, à la nuque et ailleurs. Il serait facile de citer un grand nombre d'exemples analogues. La production de ces adénopathies multiples, disséminées, est facile à comprendre pour qui envisage le rôle du système lymphatique dans les infections.

Quand un microbe pénètre en un point de l'économie, une réaction locale se produit, tendant à circonscrire le processus et à empêcher la marche de l'agent pathogène. Si cette lésion locale est insuffisante, le microbe arrive au ganglion qui réagit à son tour; le processus est analogue à celui qui présidait au développement de la lésion locale : c'est la même réaction inflammatoire. S'il s'agissait d'un corps inerte, l'inflammation serait nulle ou peu marquée : nulle si le corps était absolument insoluble ou ne donnait naissance à aucune substance nocive pour les tissus; peu marquée, si le corps étranger abandonnait quelque matière soluble qui, sans être fort redoutable, tendrait cependant à altérer les cellules. Mais, en cas d'agent infectieux, le rôle du ganglion est plus complexe; non seulement cet organe arrête l'envahisseur, mais il essaye d'exercer sur lui des actions qui diminuent son pouvoir pathogène : ses cellules se multiplient pour détruire les éléments figurés. Ceux qui survivent ne tardent pas à être modifiés. Phisalix a établi que le bacille charbonneux s'atténue dans les ganglions. Perez, Labbé ont donné des démonstrations analogues pour d'autres microbes, notamment pour le streptocoque, le pneumo-

(1) Marcel Labbé. La prétendue fièvre ganglionnaire. *Presse méd.*, 17 avril 1901.

coque, le staphylocoque, le bacille de la tuberculose. Il s'agit probablement, dans ces cas, d'une réaction ganglionnaire aboutissant à la production d'antitoxines qui neutralisent les poisons par lesquels agissent les microbes. Les recherches de Pfeiffer et de Marx démontrent que, pendant l'immunisation des animaux, les ganglions produisent des antitoxines qui sont rapidement entraînées dans la circulation. Manfredi a constaté que le suc ganglionnaire de chèvres ayant reçu de la tuberculose entrave le développement de cette maladie chez le cobaye. Mais les poisons microbiens ne sont pas complètement annihilés, une partie franchit la barrière ganglionnaire et, envahissant l'organisme entier, reviendra au contact, transportée par les vaisseaux sanguins, avec les autres ganglions de l'économie. Dès lors ceux-ci vont réagir : stimulés par les toxines, ils donneront naissance à des cellules phagocytaires et à des produits solubles destinés à combattre les microbes ou leurs produits.

Nous pouvons donc conclure que la tuméfaction et l'engorgement des ganglions représentent un acte de défense. Cette remarque s'applique même aux cas de cancer. Si les ganglions constituent un danger, s'ils peuvent être le point de départ d'une récidive et doivent être soigneusement extirpés par le chirurgien, leur altération ne constitue pas moins une réaction défensive : les ganglions ont arrêté les cellules cancéreuses ; ils ont empêché l'infection générale.

Les adénopathies ne se produisent pas constamment au cours de toutes les infections. Elles font défaut quand l'agent pathogène est peu virulent, ou du moins elles sont alors si peu marquées qu'elles passent inaperçues. Réciproquement, elles manquent quand l'agent est doué d'un haut pouvoir pathogène ; l'organisme sidéré ne peut réagir, la réaction ganglionnaire est nulle ; le parasite traverse librement le système lymphatique et provoque une infection générale. C'est donc dans les infections de moyenne intensité qu'il faut étudier les manifestations ganglionnaires : on arrive à reconnaître que le développement des adénopathies dépend de deux facteurs : la nature de l'agent pathogène et l'état du sujet. Chez les individus dont l'organisme est incapable de réaction énergique, l'adénopathie sera peu marquée, elle sera insuffisante. Dans le cas contraire, chez l'enfant notamment, elle pourra être trop intense. Elle se traduira par des lésions qui survivront à la cause et, en tout cas, pendant et après le processus infectieux, elle pourra provoquer de nouveaux accidents : tel est le cas des adénopathies trachéo-bronchiques comprimant les voies respiratoires et les nerfs qui les entourent.

Les bactéries qui arrivent dans les ganglions sont détruites assez vite, au moins au début de l'infection. A une période plus avancée, quand l'organisme est altéré et moins résistant, les bactéries se voient sur les coupes. Elles sont surtout abondantes dans les sinus sous capsulaires, plus rares dans le sinus caverneux, exceptionnelles dans les cordons folliculaires et les follicules. Les unes sont normales, les autres dégénérées ; quelques-unes sont englobées dans les leucocytes.

Études histologiques des adénopathies infectieuses aiguës. — La présence des bactéries provoque dans les ganglions des modifications bien étudiées par MM. Bezançon et Labbé [1]. Ces auteurs ont poursuivi sur ce sujet de nombreuses recherches expérimentales. Ils ont reconnu tout d'abord que les varia-

[1] Bezançon et Labbé. Étude sur le mode de réaction et le rôle de quelques lymphatiques dans les infections expérimentales. *Archives de méd. exp.*, 1898. — Labbé. *Étude des ganglions lymphatiques dans les affections aiguës.* Thèse de Paris, 1898. — Bezançon. Maladies du système lymphatique. *Traité de médecine et de thérapeutique.* Paris, 1899, t. VI. p. 757-756.

tions histologiques doivent être attribuées non aux éléments figurés, mais à leurs produits de sécrétion. C'est du reste l'application d'une loi générale : tout corps étranger qui provoque des modifications dans un organisme n'agit qu'en abandonnant ou en produisant des substances solubles. Les effets varient suivant l'activité de ces toxines. Si elles sont d'une nocivité moyenne, on observera des phénomènes réactionnels. Si elles sont extrêmement énergiques, on verra survenir la nécrose. Celle-ci peut apparaître très rapidement. En 50 minutes, la toxine diphtérique provoque les dégénérescences cellulaires et les exsudats fibrinoïdes. Si on injecte en même temps ou 24 heures auparavant, un peu de sérum, ce sont les phénomènes réactionnels qui apparaissent (Bezançon et Labbé).

Les phénomènes réactionnels se groupent sous trois chefs : la congestion, la prolifération des cellules fixes, l'arrivée des cellules polynucléaires,

La congestion est quelquefois assez intense pour aboutir à l'hémorragie. C'est ce qui a lieu surtout dans la pneumonie, le charbon, la diphtérie. Le sang s'épanche dans les cordons et les voies lymphatiques; les follicules sont épargnés.

Bientôt les cellules fixes et les cellules endothéliales se gonflent et forment des macrophages qui se mêlent aux leucocytes, tandis que dans les follicules les lymphocytes continuent à se multiplier par caryocinèse.

En même temps, on voit arriver des cellules polynucléaires. On sait qu'à l'état normal le ganglion renferme seulement des lymphocytes et des mononucléaires. Les polynucléaires arrivent par les lymphatiques afférents et les vaisseaux sanguins, c'est-à-dire par les capillaires. Cette leucoytose est précoce, elle apparaît trois quarts d'heure après l'inoculation des bactéries, puis augmente progressivement pour diminuer vers la dix-huitième heure.

Ces modifications, surtout marquées dans les ganglions correspondant au point envahi, s'observent avec les mêmes caractères dans les ganglions éloignés; elles y sont seulement moins accentuées.

En face de ces modifications qui peuvent être considérées comme des réactions défensives ayant pour effet d'assurer la phagocytose et de sécréter des substances antibactériennes et antitoxiques, il faut placer les lésions nécrotiques. Les cellules entrent en dégénérescence hyaline, surtout dans les cas à marche lente. Les voies lymphatiques, dilatées, sont remplies de cellules pâles, volumineuses, à protoplasma vitreux, à noyau incolore. Les leucocytes polynucléaires apportés aux ganglions sont également atteints, mais d'une façon différente; leur noyau se fragmente et se réduit en une fine poussière. Le système folliculaire, la partie la plus résistante des ganglions, finit par subir la dégénérescence, surtout dans la diphtérie.

Enfin les vaisseaux sanguins sont atteints d'artérite et de dégénérescence hyaline et leur lumière peut être oblitérée par un thrombus.

Le ganglion enflammé peut revenir progressivement à l'état normal; ou bien il reste volumineux, et cette adénopathie chronique prend parfois une apparence tuberculeuse; elle semble liée à la persistance des germes pyogènes. Nous avons observé un certain nombre d'exemples de cette évolution à la suite de l'érysipèle. Les ganglions sous-maxillaires formaient des tumeurs grosses comme une noix ou une mandarine, qui diminuaient sous l'influence de la médication iodurée, mais étaient encore très marquées après plusieurs mois quand le malade quittait notre service.

Dans d'autres cas, le processus aboutit à la suppuration. Tous les points des

ganglions ne sont pas envahis simultanément ; le système folliculaire résiste pendant un temps assez long.

Enfin, comme dans les viscères, on peut voir les cellules atteintes ne pas pouvoir se reproduire, la lésion inflammatoire aboutit alors à la sclérose.

Adénopathies varioliques. — Nous ne pouvons passer en revue toutes les infections qui retentissent sur le système ganglionnaire. Mais nous croyons devoir nous arrêter un instant sur une maladie dont le rôle, au point de vue qui nous occupe, est extrêmement important et, jusqu'ici, n'avait guère fixé l'attention. Nous voulons parler de la variole. Le seul document qu'on possède sur ce sujet est la thèse de Lelandais, inspirée par Empis. On y trouve signalée la fréquence de l'hypertrophie ganglionnaire que l'auteur considère comme un élément de bon pronostic.

Les recherches que nous avons faites avec M. Weil, durant la dernière épidémie, nous ont montré que l'hypertrophie ganglionnaire obéit aux mêmes règles que l'hypertrophie splénique. Elle est très marquée dans les formes purulentes, peu apparente ou nulle dans les formes hémorragiques.

Les adénopathies, généralement indolores, sont manifestes dès le début de la maladie, augmentent pendant la période d'éruption, persistent pendant la suppuration, puis diminuent et disparaissent. Les groupes axillaires et inguinaux sont pris de préférence, sans que la topographie de l'exanthème donne la cause de cette localisation.

Ce que l'examen histologique révèle de spécial aux ganglions varioliques, c'est l'apparition dans les cordons et autour des follicules, de formes cellulaires analogues à celles qu'on trouve dans la moelle des os, et notamment des myélocytes neutrophiles, quelques myélocytes basophiles et, d'une façon inconstante, des myélocytes éosinophiles. Enfin, on peut voir encore quelques cellules géantes et, dans le cas de variole hémorragique, des globules rouges nucléés.

Cette évolution si spéciale qu'on n'avait observée jusqu'ici que dans la leucocytémie peut se retrouver autour des ganglions, dans le tissu cellulaire qui l'environne. Sur la coupe l'aspect rappelle celui de la moelle des os. C'est un rapprochement de plus avec ce qui se passe dans la leucémie. On peut donc supposer que le tissu cellulaire lui-même retrouve une activité cytogénésique et que, comme la rate, le ganglion ou la moelle osseuse, il donne naissance à divers leucocytes. Ce processus n'a été observé jusqu'ici que dans la variole. Il serait intéressant de reprendre la question à un point de vue plus général et de rechercher l'état du tissu conjonctif dans toutes les infections. Nous sommes persuadé qu'on observerait des modifications extrêmement profondes.

Adénopathies dans les infections chroniques. — Les infections chroniques produisent fréquemment des lésions ganglionnaires. Il suffit de citer la syphilis. Le chancre initial provoque une pléiade de laquelle se détache un ganglion plus volumineux que les autres. Ce n'est que dans des cas tout à fait exceptionnels et généralement fort graves que cette adénopathie fait défaut.

A la période secondaire on observe des adénopathies multiples présentant une grande importance sémiologique Elles coïncident souvent avec une hypertrophie des autres parties du système lymphatique, surtout chez la femme, dont on voit les amygdales et la rate augmenter de volume. A la période tertiaire, on peut y trouver des gommes dont l'évolution ne présente rien de spécial.

Adénopathies tuberculeuses. — Nous avons déjà insisté sur les adénopathies tuberculeuses : les unes en rapport avec une lésion antérieure; les autres localisées en une région, sans qu'on trouve nettement la porte d'entrée; les autres enfin multiples, parfois généralisées. Ces dernières s'observent surtout chez les jeunes enfants : la micropolyadénie constitue un bon signe de tuberculose, aussi sûr et plus facile à constater que l'hypertrophie du foie et de la rate. On ne peut s'empêcher de rapprocher cette évolution spéciale de celle qu'on observe dans les laboratoires. La tuberculose inoculée au cobaye se comporte exactement de même; elle se traduit par des adénopathies occupant d'abord les ganglions correspondant au point infecté, puis s'étendant peu à peu à tous les ganglions de l'économie, attaquant à la fin les viscères abdominaux et, plus rarement, les organes thoraciques. Le système lymphatique est donc parfaitement disposé pour arrêter la marche des bacilles, mais, dans certains cas, d'ailleurs fort rares, il peut servir à leur dissémination, comme l'ont montré les recherches de Ponfick sur le canal thoracique.

La structure du tubercule ne présente rien de particulier. Le seul point intéressant, c'est que les lésions se développent de préférence dans le système folliculaire, c'est-à-dire dans la région qui, d'après Bezançon et Labbé, est respectée dans les infections aiguës.

Il n'est pas rare, chez les enfants, de voir les ganglions correspondant à l'organe atteint acquérir des dimensions énormes. C'est ce qui a lieu souvent dans les ganglions mésentériques, et surtout dans les ganglions trachéo-bronchiques. Il se peut que les tubercules y soient plus facilement reconnaissables que dans le parenchyme primitivement atteint. Plusieurs fois l'examen des ganglions qui entourent le hile du poumon, en montrant la présence de granulations, a permis de faire le diagnostic anatomique de lésions broncho-pulmonaires subaiguës d'une interprétation difficile.

Dans certains cas étudiés par Berger et Bezançon, le ganglion est le siège de tubercules discrets qui s'enkystent à la périphérie, tandis que le reste de la glande s'hypertrophie et prend l'aspect d'un véritable lymphome tuberculeux.

Il est intéressant de remarquer que l'actinomycose, cette maladie que la clinique et la bactériologie rapprochent de la tuberculose, se comporte tout différemment : elle laisse les ganglions indemnes.

Lorsque la totalité ou la plus grande partie des groupes ganglionnaires du corps sont pris, le diagnostic avec la lymphadénie n'est guère possible que par la recherche du bacille ou l'inoculation au cobaye. Cependant, un examen minutieux permet souvent de découvrir un ganglion ramolli qui porte le cachet de la tuberculose (Tédenat).

Les adénites tuberculeuses peuvent être souvent combattues par un traitement médical. La vie au grand air et surtout au bord de la mer, l'emploi des eaux de La Bourboule, de Salies-de-Béarn, de Kreuznach, l'alimentation abondante, l'administration de l'arsenic, de l'huile de foie de morue suffisent souvent à faire rétrocéder et disparaître les lésions. Il faut se rappeler seulement qu'elles récidivent facilement : une cause occasionnelle banale, une infection intercurrente, notamment la rougeole, pourront faire réapparaître la tuméfaction des glandes.

Si les adénopathies résistent au traitement médical, on essayera les injections interstitielles et on emploiera le naphtol camphré ou l'éther iodoformé à 1/10. Dans les cas d'hypertrophie, en répétant les injections tous les huit jours, on

obtiendra la rétrocession. S'il s'agit au contraire de ganglion caséeux, la suppuration se produira. On pourra alors utiliser les injections interstitielles en introduisant le liquide après avoir vidé la poche par aspiration.

Si l'on ne réussit pas par ces procédés, s'il se produit des fistules intarissables, on a recours à l'incision et au raclage, ou, comme le conseillent la plupart des chirurgiens, à l'extirpation. Mais, suivant la juste remarque de Broca, on évitera presque toujours d'arriver à cette opération, quand on aura pu commencer de bonne heure le traitement médical des adénopathies.

Nous ne devons faire d'exception que pour la forme lymphomateuse qui résiste à tous les traitements et doit être traitée par l'extirpation.

Adénopathies cancéreuses. — Les ganglions peuvent encore servir à arrêter les corps inertes, notamment les particules de charbon, les grains de couleur des tatouages, les pigments sanguins ou biliaires et surtout les cellules cancéreuses.

Tandis qu'ils restent intacts dans les cas de tumeurs bénignes, sauf parfois dans l'enchondrome, qu'ils sont tardivement atteints dans le sarcome, ils sont pris presque fatalement dans le carcinome. Dans bien des cas, des lymphangites cancéreuses permettent de suivre la marche extensive du processus. Debove et Troisier en ont bien décrit les caractères dans le cancer du poumon. L'aspect histologique est évidemment le même dans les ganglions et dans les tumeurs primitives : la trame du ganglion devient la trame du cancer. Ce ne sont pas seulement les ganglions où se rendent les lymphatiques de la région atteinte qui sont frappés. Ceux qui leur font suite peuvent être envahis successivement : ou bien des éléments cancéreux pénètrent dans le canal thoracique et rétrogradent vers diverses glandes, notamment vers celles du creux sus-claviculaire. On connaît, depuis les travaux de Troisier, l'importance des adénopathies sus-claviculaires pour le diagnostic des cancers viscéraux ; la lésion est généralement unilatérale et siège surtout à gauche.

Dans quelques cas plus rares, l'infiltration cancéreuse a atteint les ganglions de l'aisselle, de l'aine, le ganglion sus-épitrochléen.

Les tumeurs primitives des ganglions rentrent, pour la plupart, dans le groupe des lymphadénomes et ont été étudiées dans le chapitre consacré à la lymphadénie. Quelques-unes appartiennent peut-être à la classe des endothéliomes (Bezançon). Quant aux épithéliomes, nous ne pouvons en admettre l'existence : les ganglions, étant des productions mésodermiques, ne peuvent être atteints d'épithéliome primitif; leurs tumeurs doivent forcément rentrer dans le groupe des néoplasies mésodermiques.

Rôle protecteur du grand épiploon. — L'étude du rôle protecteur dévolu aux ganglions lymphatiques conduit à rechercher si d'autres parties ayant une constitution analogue ne pourraient pas remplir des fonctions semblables. C'est ainsi que, les anatomistes ayant été amenés à considérer les séreuses comme des dépendances du système lymphatique et à y décrire des formations ayant une structure rappelant celle des ganglions, on peut se demander si les parties ainsi constituées ne servent pas à la défense de l'économie. Envisageons, par exemple, le péritoine. Depuis les travaux de Ranvier, on considère le grand épiploon comme un ganglion lymphatique étalé. Il était donc intéressant de rechercher son rôle dans les infections [1]. A un certain nombre de

[1] ROGER. Rôle protecteur du grand épiploon. *Société de biologie*, 19 février 1898.

lapins on extirpe le grand épiploon. De deux à six semaines après l'opération, on injecte une culture de staphylocoque de virulence moyenne dans la cavité péritonéale. On inocule en même temps un animal témoin, ayant le même poids et ayant subi une laparotomie préalable. Les deux animaux sont donc dans des conditions semblables. Or, si on a introduit une quantité de culture légèrement inférieure à celle qui est mortelle, on verra survivre le témoin, tandis que l'animal privé d'épiploon succombera en deux ou trois jours.

Il ne faut pas conclure, cependant, que l'extirpation de l'épiploon a complètement aboli la résistance du péritoine; l'animal supporte encore l'introduction de microbes fortement atténués. On peut donc se passer de l'épiploon, mais le péritoine se trouve alors moins résistant. Ainsi se trouve constituée une triple barrière défensive contre les microbes exaltés dans le tube digestif; s'ils tendent à traverser les parois intestinales, ils trouveront de nombreuses productions lymphoïdes capables d'arrêter leur marche. S'ils triomphent de cette première barrière, ils pourront s'engager dans les chylifères; mais ils seront alors arrêtés par les ganglions mésentériques; s'ils s'engagent dans la veine porte, ils arriveront dans le foie qui peut les fixer et les faire périr; enfin, s'ils traversent les parois intestinales, comme ils tendent à le faire, surtout chez les jeunes enfants, ils seront rapidement détruits dans le péritoine dont l'action protectrice dépend, pour une notable part, du grand épiploon. Aux trois portes d'entrée des infections gastro-intestinales, nous trouvons donc trois systèmes de défense. Il semble seulement qu'avec l'âge, les infections digestives devenant plus rares, les parois de l'intestin plus résistantes, les protections péritonéales ont moins de raison d'être : l'épiploon perd ses caractères actifs et se laisse infiltrer de graisse.

Il est probable que d'autres parties du péritoine doivent jouer un rôle analogue. Il est probable que des systèmes semblables doivent se retrouver dans toutes les séreuses. Les franges synoviales, les houppes qu'on a décrites sur la plèvre représentent sans doute des organes lymphoïdes ayant la même destination que le grand épiploon. Mais aucune expérience n'ayant été entreprise sur ce sujet et aucun fait probant n'ayant été cité, nous laisserons cette question de côté.

CHAPITRE V

PATHOLOGIE DU THYMUS

L'étude du thymus a suscité un nombre considérable de travaux. On en trouvera un exposé remarquable dans la thèse de M. Ghika [1] qui a étudié avec soin l'anatomie, l'embryologie, la physiologie et la pathologie de cette glande. C'est la meilleure monographie que nous possédions et c'est, en même temps, un travail original plein de faits nouveaux. Nous y avons fait de nombreux emprunts pour la rédaction de ce chapitre.

[1] C. Ghika. *Étude sur le thymus.* Thèse de Paris, juillet 1901.

NOTIONS D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE NORMALES

Sans entrer dans les détails de l'anatomie, nous rappellerons que le thymus existe chez presque tous les vertébrés. Il se développe aux dépens de l'épithélium des fentes endodermiques branchiales. Chez les mammifères l'organe tout entier dérive de la troisième fente. Il comprend quatre parties distinctes, paires et symétriques : le nodule thymique, la vésicule, la tête et la queue du thymus. Le nodule thymique naît d'un épaississement de la paroi ventrale de la branche externe de la fente. Pour Prenant, il constitue la glande carotidienne et s'annexe plus tard à la tête du thymus. Pour Simon et Jacobi, il s'unit aux parathyroïdes externes. La vésicule thymique provient d'un diverticule dorsal de la même branche, prend part à la formation de la tête (Prenant) ou s'annexe au groupe des parathyroïdes (Simon et Jacobi). La tête du thymus née de bourgeons émanés de la troisième fente s'accroît aux dépens de la vésicule et peut-être du nodule, devient très volumineuse, embrasse la glande carotidienne et adhère à la sous-maxillaire. Cette portion disparaît de bonne heure, tandis que la queue s'allonge rapidement. C'est d'abord un tube creux qui descend dans le cou et forme une série de bourgeons qui poussent de bas en haut. Ce bourgeonnement est surtout actif à la partie inférieure, de telle sorte qu'à un moment l'organe est constitué par deux lobes qui plongent dans le médiastin et, chez quelques animaux, de deux lobes supérieurs cervicaux réunis aux précédents par de minces cordons. C'est la disposition que nous avons décrite avec M. Ghika chez le chat. Chez la plupart des animaux, la portion crâniale du thymus disparaît de bonne heure et le corps de la glande perd rapidement toute connexion avec les parties inférieures. Ces connexions persistent cependant chez le mouton (Prenant).

Au début du développement, le thymus a une structure épithéliale; plus tard il devient entièrement lymphoïde.

Trois théories ont été émises pour expliquer cette transformation : la théorie de la substitution admet que les éléments lymphatiques venus du dehors refoulent et détruisent les cellules épithéliales primitives. Dans la théorie de la juxtaposition, on soutient que les deux variétés de cellules vivent côte à côte. Enfin la théorie de la transformation directe, qui nous semble établie par les recherches que M. Ghika a faites dans notre laboratoire, invoque une transformation, par bourgeonnement et cinèse, des éléments épithéliaux en cellules lymphoïdes.

Sur des fœtus humains de trois mois, cette transformation est absolument complète, et il ne reste plus trace de la structure épithéliale primitive.

L'organe est entouré d'une capsule lâche formée de cellules jeunes à noyaux allongés. Il comprend deux lobes distincts, divisés en un certain nombre de lobules. Chaque lobule est composé lui-même d'un grand nombre de follicules tout à fait comparables aux follicules lymphatiques. On y distingue un réseau fibrillaire mal délimité, qui paraît formé d'une substance amorphe semée de quelques noyaux allongés.

Dans les mailles circonscrites par ce réseau sont enfermées de nombreuses cellules : celles-ci constituent la partie fondamentale de la glande. Elles ont, presque toutes, l'aspect de lymphocytes, c'est-à-dire qu'elles sont constituées par des éléments dont le noyau seul est distinct; d'autres, infiniment moins

nombreuses, ont un noyau plus pâle, souvent vésiculaire, entouré d'une minime couche de protoplasma. Il n'existe à cette période aucune formation rappelant de près ou de loin les corpuscules de Hassall. L'absence de ces corpuscules, à une époque où la glande a une structure exclusivement lymphoïde, semble bien démontrer, contrairement à l'opinion de His, que les corpuscules de Hassall ne dérivent pas de la glande épithéliale primitive.

Nous n'avons pu constater le moment précis de l'apparition de ces éléments. Sur un fœtus de 6 mois 1/2, ils étaient parfaitement constitués et très nombreux. A partir de cet âge et jusqu'à l'époque où se produit la phase de régression, le thymus ne subit plus de modification de structure appréciable. Le réseau fibrillaire, facile à distinguer sur des coupes colorées au triacide, acquiert une grande ténuité. Les cellules enfermées dans les mailles de ce réseau sont un peu plus différenciées qu'à la période précédente. Les lymphocytes en forment encore la partie fondamentale; à côté d'eux on rencontre quelques polynucléaires neutrophiles ou plus rarement éosinophiles, des mononucléaires non granuleux, des mastzellen, des mononucléaires granuleux ou myélocytes éosinophiles, basophiles ou neutrophiles, de rares cellules géantes, des éléments ressemblant à des globules rouges à noyau. Ces dernières cellules sont toujours peu nombreuses et se trouvent surtout au voisinage des vaisseaux. On voit enfin des cellules épithélioïdes et de grandes cellules étoilées à noyau vésiculeux.

Les corpuscules de Hassall, situés presque tous au centre du lobule, ont un aspect extrêmement variable : tantôt ils sont formés par une énorme cellule unique; la chromatine du noyau y dessine les figures les plus variées : corps mûriforme, étoile, anneau circulaire, grains isolés; tantôt ils sont constitués par un amas de petites cellules épithélioïdes; d'autres fois, ils prennent des dimensions énormes et sont bourrés de grosses cellules à protoplasma très réfringent; ou bien enfin, et c'est là l'aspect le plus fréquent, ce sont des formations tout à fait analogues aux globes épidermiques du cancer : lames épithélioïdes imbriquées autour d'un corps sphérique central, reste d'une cellule plus ou moins atrophiée.

Au fur et à mesure que l'on examine des sujets plus âgés, le thymus se montre de moins en moins volumineux. Bientôt il est noyé dans une masse cellulo-graisseuse abondante, mais ne disparaît pas complètement. Il en reste quelques îlots autour desquels les cellules endothéliales et les cellules des tissus adventices prolifèrent et donnent des cellules épithélioïdes irrégulièrement disséminées ou réunies en amas. Les corpuscules persistent longtemps, mais disparaissent chez les sujets très âgés.

Le thymus, chez les animaux, a une structure très analogue à celle que nous venons de décrire chez l'homme; les formes cellulaires qu'on y rencontre sont les mêmes; chez le lapin, le cobaye, le rat, les lymphocytes sont cependant plus petits. La seule différence essentielle qui mérite d'être signalée réside dans le nombre et l'aspect des corpuscules de Hassall. Chez ces animaux, en effet, ces corpuscules sont extrêmement rares, composés le plus souvent d'une grosse cellule unique. Chez le rat nouveau-né, on n'en constate pas. Deux jours après la naissance on en distingue quelques-uns. Entre le huitième et le quinzième jour, ils deviennent un peu plus abondants, mais restent encore peu nombreux, même chez le rat adulte.

Le chat, au contraire, a des corpuscules très nets et, s'il est toujours facile

de différencier, sur une coupe, un thymus d'enfant d'un thymus de lapin, de cobaye ou de rat, il est au contraire à peu près impossible de distinguer un thymus humain d'un thymus de chat. Notons encore que cet animal possède deux glandes distinctes, composées chacune de deux lobes : une glande thymique cervicale et une glande intra-thoracique.

Le thymus disparaît beaucoup plus vite chez l'homme que chez les divers animaux que nous avons examinés à ce point de vue. Nous ne l'avons jamais vu faire défaut chez le lapin et le rat; par contre, chez certains cobayes il est tellement atrophié qu'on a beaucoup de peine à le trouver; ce résultat est contraire aux idées généralement admises; on estime, en effet, que le thymus persiste indéfiniment chez le cobaye.

Chez les chats nouveau-nés, les corpuscules de Hassall sont formés par



Fig. 78. — Chat normal d'un mois.

Réticulum bien visible. Nombreux lymphocytes. Cellules de charpente à grand noyau clair et à nucléole distinct. Gros corpuscules de Hassall kystiques; débris de strates épithélioïdes au centre; paroi formée par des cellules à gros noyau clair, se continuant avec les cellules semblables du réticulum. Nombreux vaisseaux remplis de globules sanguins.

des cellules encore jeunes, dont le noyau se colore aisément. Certains de ces corpuscules nous ont paru se mettre en rapport avec les vaisseaux du voisinage par des traînées cellulaires, sortes de lames protoplasmiques semées de noyaux. Ces faits cadrent bien avec la théorie de Ranvier sur l'origine vasculaire des corpuscules de Hassall. Si, comme le pense Afanassief, l'atrophie régressive du thymus résulte de l'oblitération progressive des vaisseaux aux dépens desquels se forment ces corpuscules, on s'explique aisément la rareté de ces éléments chez les animaux dont le thymus persiste presque toute la vie.

Notions de physiologie. — Les récents travaux sur les sécrétions internes des glandes, de celles notamment qui sont dépourvues de canal excréteur, conduisent à se demander si le thymus ne joue pas un rôle important dans la nutrition.

On peut invoquer d'abord certains faits de physiologie comparée : chez les

grenouilles et les animaux hibernants, le thymus est volumineux pendant l'été, tandis que pendant l'hiver il devient petit. La pathologie nous apprend que cette glande, bien développée chez les enfants abondamment nourris, s'atrophie chez les enfants mal soignés, malpropres ou cachectiques. Mais on peut aussi bien soutenir que l'atrophie du thymus est l'effet et non la cause des troubles nutritifs. Si quelques auteurs ont prétendu que la destruction du thymus est incompatible avec la vie, les observations de Clark, Friedleben, Trisetheau tendent, au contraire, à démontrer que des enfants sans thymus peuvent vivre, même sans présenter de troubles particuliers.

Il fallait donc, pour trancher le problème, avoir recours à l'expérimentation. Aussi a-t-on pratiqué bien des fois l'extirpation de la glande. Ou bien on a abordé le problème par l'autre eôté; on a reeherché les effets des injections d'extraits, de l'ingestion ou des greffes. Les résultats ont été fort disparates, aussi bien chez les batraciens que chez les mammifères; car les expériences d'Abelous et Billard, qui semblaient établir que les grenouilles succombent toujours avec des symptômes très partieuliers, ont été contredites par Ver Eecke. Nous avons donc cru intéressant d'entreprendre avec M. Ghika une nouvelle série de recherches. Nous avons étudié les effets de l'extirpation du thymus chez le chat et le lapin. Sans entrer dans le détail des faits qu'on trouvera exposés dans la thèse de Ghika, nous croyons pouvoir conclure que le thymus joue véritablement un rôle dans la nutrition. Seulement, pour le bien mettre en évidence, il faut opérer sur des animaux très jeunes. Notre meilleure expérience a été faite sur un chat âgé de 15 jours. L'extirpation du thymus fut complète. L'animal, qui pesait 485 gr., augmenta de poids pendant 22 jours de façon à atteindre 655. Un animal de la même portée, gardé comme témoin, pesait alors 890 gr. A partir de ce moment, l'opéré maigrit progressivement. Il suecomba, dans une cachexie profonde, au bout de 55 jours. Il pesait alors 450 gr., 55 gr. de moins qu'au début de l'expérience, tandis que le poids du témoin atteignait 1090.

Parmi les symptômes observés chez les animaux déthymés, nous citerons, outre l'amaigrissement, l'arrêt de croissanee, les anomalies du squelette et notamment les déformations eostales, puis le tremblement, la stupeur et une fatigue précoee.

Ces diverses manifestations peuvent être très légères ou faire complètement défaut. C'est que des suppléances se produisent, d'autres organes hématopoétiques deviennent capables de remplacer le thymus, au moins dans certains cas. C'est une question sur laquelle il nous faudra revenir à plusieurs reprises. Disons seulement que ehez les animaux privés de thymus nous avons trouvé la moelle osseuse rouge et proliférée : l'examen histologique démontrait son activité vicariante.

Si le thymus agit comme glande à sécrétion interne, il possède aussi une importante fonction cytopoétique. Sa structure, analogue à celle de tous les tissus adénoïdes, conduit à se demander s'il ne sert pas à former des globules blancs.

Les recherehes expérimentales entreprises sur ce sujet ont donné des résultats assez contradictoires. Hewson qui, le premier, soupçonna le rôle hématopoétique de la glande, lia en masse les vaisseaux lymphatiques et y constata une accumulation de petites cellules qu'il considéra eomme devant former les noyaux des globules rouges. Friedleben, Tarulli et Lo Monoco ont noté, à la

suite de l'extirpation du thymus, une diminution des globules rouges et une augmentation des globules blancs. Mais Langerhans et Savaliew, Carbone n'ont obtenu que des résultats négatifs. Les expériences que nous avons faites avec Ghika nous ont seulement montré que l'extirpation du thymus est suivie d'une anémie légère et que la leucocytose est très variable : elle tient probablement à la plaie opératoire. Il faut remarquer d'ailleurs que si le thymus sert à la formation des globules blancs, son extirpation devrait en diminuer le nombre et non l'augmenter. Seulement il est bien évident que les autres organes hématopoétiques, notamment la moelle des os, étant en activité, pourraient remplacer la glande absente; dès lors, les résultats paraîtront tout à fait contradictoires.

MODIFICATIONS DU THYMUS DANS LES INFECTIONS.

Si l'expérimentation et l'hématologie ne nous fournissent que des résultats incertains, l'étude histologique de la glande conduit à des conclusions beaucoup plus nettes. Dans un grand nombre de circonstances physiologiques ou pathologiques, on observe des proliférations cellulaires tout à fait comparables à celles que nous avons décrites dans la moelle des os.

Nous avons constaté tout d'abord que l'inanition prolongée est suivie de proliférations cellulaires exactement comme dans la moelle osseuse. Des modifications semblables s'observent dans les intoxications et les infections. Nous avons pu les étudier chez les animaux intoxiqués par le phosphore ou l'oxyde de carbone, chez d'autres inoculés avec les microbes les plus divers (streptocoque, staphylocoque, pneumobacille, colibacille, bacille de l'entérite dysentériforme, bacille du charbon, de la diphtérie), et nous avons retrouvé les mêmes modifications en examinant le thymus d'enfants ayant succombé à la variole, la rougeole, l'érysipèle, la coqueluche, la syphilis, la tuberculose.

Cette étude des modifications du thymus dans les infections est toute nouvelle [1]. Les seuls renseignements qu'on trouve dans les auteurs se réduisent à quelques examens macroscopiques. Berdoens parle d'un thymus volumineux, dur, chez un homme de 52 ans mort de tuberculose. Harder signale un thymus noir et induré chez un jeune homme de 15 ans, également tuberculeux. Péan constata une hypertrophie du thymus et de petits épanchements sanguins chez un enfant mort de rougeole hémorragique. Enfin, dans un travail récent, Jacobi, examinant au microscope le thymus de 9 enfants ayant succombé à la diphtérie, trouva, dans un cas, des lésions de dégénérescence cellulaire; dans les huit autres cas et dans un autre publié par Trisetheau l'organe était sain.

On pourrait donc conclure que le thymus ne réagit pas dans les infections ou qu'il subit parfois des dégénérescences partielles. Cette opinion ne nous semble pas acceptable.

Le thymus est constamment modifié au cours des divers processus infectieux.

A l'œil nu on constate souvent que l'organe est augmenté de volume, gorgé de suc, rouge et congestionné. Il peut même être le siège d'hémorragies sous-capsulaires et parenchymateuses. D'autres fois au contraire, il est pâle et anémié.

[1] Roger et Ghika. Recherches sur l'anatomie normale et pathologique du thymus. *XIIIe Congrès intern. de médecine.* Section de *pathologie générale*, p. 219. — *Journal de phys. et de path. gén.*, sept. 1900.

Au microscope on trouve des modifications du réseau fibrillaire, des vaisseaux, des cellules et des corpuscules de Hassall.

La substance fibrillaire est peu atteinte, au moins quand l'évolution est aiguë. On observe seulement dans quelques cas son épaisissement, de telle sorte qu'elle tend à former des logettes à chaque cellule.

Les vaisseaux sont congestionnés, à tel point, dans certains cas, que les plus petits capillaires sont remplis de sang. Les parois sont souvent infiltrées de cellules jeunes. En certains endroits, on trouve des thromboses ou des hémorragies. Celles-ci sont surtout fréquentes chez les animaux infectés et parfois tellement abondantes que le sang fuse dans le parenchyme et détruit une grande partie de l'organe.

Les modifications principales portent sur les éléments cellulaires. Les lym-



Fig. 79. — Enfant de deux mois mort d'érysipèle de la face.
Exsudat récent dissociant les lymphocytes. Nombreuses formes granuleuses. Corpuscules de Hassall kystiques, à contenu colloïde, en bulbes d'oignon, uni- ou paucicellulaires.

phocytes et les petits mononucléaires forment toujours la partie fondamentale de la glande. Mais on observe un nombre un peu plus élevé de grands mononucléaires, de formes intermédiaires et de polyneutrophiles. Les poly-éosinophiles et les globules rouges nucléés sont également plus nombreux. Enfin on voit apparaître des éléments qui dans les thymus normaux sont fort rares ou font complètement défaut. Ce sont des mastzellen, des myélocytes, des leucocytes à granulations mixtes et, chez les animaux, des pseudo-éosinophiles. On trouve encore deux variétés spéciales de mononucléaires non granuleux : les uns sont de grosses cellules de 15 à 20 μ ; le noyau excentrique, volumineux, renferme des grains de chromatine disposés en rayon de roue ; le protoplasma fixe fortement la thionine, presque pas l'éosine; les autres sont des cellules également volumineuses à protoplasma sombre et à noyau peu visible. Les premiers ressemblent aux plasmazellen, les seconds aux cellules d'irritation de Turck.

Les cellules de la charpente subissent elles-mêmes une prolifération. On voit de nombreuses cellules géantes, de grosses cellules épithélioïdes, de larges bandes de protoplasma parsemées de noyaux.

Ainsi le thymus des infectés renferme, en nombre variable, des éléments identiques à ceux de la moelle osseuse proliférée. Il est bien évident que, suivant le cas, on verra prédominer certaines formes cellulaires. Mais ce sont là des détails d'importance secondaire : ce qu'il fallait mettre en évidence, c'est la suractivité que l'infection imprime au thymus.

En face des modifications fonctionnelles que nous venons d'indiquer, il faut faire une place aux lésions.

Les cellules peuvent subir diverses dégénérescences, dégénérescence granuleuse, vacuolaire ou graisseuse, nécrose de coagulation, caryolyse. Parfois il



Fig. 80. — Même préparation que dans la figure précédente. Grossissement plus fort (oc. 2, obj. imm. homog. 1/12).

Très gros corpuscule de Hassall renfermant des cellules, des débris de cellules et de la substance colloïde. La paroi est formée de cellules épithélioïdes, qui se continuent nettement à droite avec les cellules de la charpente. Celles-ci ont sur plusieurs points un aspect épithélioïde. En bas et à gauche une grosse cellule, formée d'un noyau clair et d'un protoplasma arrondi, contenant de fines granulations éosinophiles disposées en couches concentriques.

se forme dans la glande des foyers de nécrose très étendus dans lesquels tous les éléments sont détruits.

Les lésions des corpuscules sont d'une interprétation fort délicate. Leur polymorphisme à l'état normal est tel qu'il est bien difficile de considérer comme pathologiques certains aspects un peu particuliers qu'on rencontre parfois.

Dans deux cas de variole nous avons trouvé des corpuscules extrêmement volumineux, ayant subi une véritable transformation kystique : leur centre était rempli d'une substance amorphe se colorant fortement par la fuchsine et l'éosine. On y voyait quelques lymphocytes mélangés à des débris cellulaires.

Enfin on peut rencontrer encore un nombre considérable de corpuscules très

petits, formés presque exclusivement d'une ou de deux grosses cellules fortement réfringentes. Il est difficile de dire s'il s'agit de corpuscules en voie de disparition ou au contraire d'une néoformation.

Toutes les infections n'agissent pas avec la même intensité sur le thymus, mais toutes agissent.

L'érysipèle est une des maladies dont l'action est le plus manifeste. Le thymus est remarquable par le développement de nombreux myélocytes granuleux.

Dans la variole le réticulum est souvent épaissi ; la congestion est fréquente : les foyers de dégénérescences cellulaires et de nécrose ont été observés 5 fois sur 11 cas. Les corpuscules de Hassall sont très nombreux et souvent kystiques. Dans certains cas, les lobules d'une même glande réagissent d'une façon différente (Weil) : les uns prennent un aspect myéloïde, les autres renferment de nombreux corpuscules.

Les myélocytes sont assez rares dans la scarlatine; ce sont les éosinophiles qui dominent. La rougeole et la coqueluche ne produisent que des réactions assez faibles. La diphtérie, au contraire, suscite une transformation myéloïde comme l'érysipèle et provoque souvent de petits foyers hémorragiques.

Quand on pratique l'examen histologique d'un certain nombre de thymus, on en rencontre toujours quelques-uns remarquables par le développement de lésions scléreuses. Ghika, ayant étudié 64 glandes, en trouve 16 qui étaient sclérosées, et, dans 11 cas, les lésions étaient très intenses.

Dans les cas de ce genre, les lobules sont parcourus par des travées conjonctives irrégulièrement entre-croisées, dessinant des mailles grossières ou des alvéoles. Le réseau fibrillaire est épaissi et forme des loges à chaque cellule. La cirrhose est parfois insulaire et circonscrit des îlots irréguliers. Les vaisseaux sont fréquemmcnt entourés d'une gaine conjonctive épaisse.

Ces lésions scléreuses s'observent parfois chez des enfants ayant succombé à des maladies aiguës. Il est bien certain qu'elles leur étaient antérieures. Elles peuvent dépendre de l'involution thymique. Mais, quand on les trouve chez de jeunes sujets, on est obligé de les rattacher à une infection antérieure ou à la syphilis, à une mauvaise hygiène, à l'athrepsie ou à une tare héréditaire; la syphilis, la tuberculose, l'alcoolisme, la nutrition défectueuse des parents sont les causes les plus habituelles.

Infection primitive du thymus. — Si le thymus est presque constamment atteint au cours des maladies infectieuses, il est rarement frappé primitivement. Les faits publiés sont peu nombreux et souvent complexes.

Laissant de côté les observations anciennes de Véron, Billard, Weber, qui parlent de thymus enflammé, nous pouvons citer un fait de V. Wittich. Un jeune homme de 18 ans fut pris brusquement de crises dyspnéiques avec douleurs rétrosternales et bientôt fut atteint d'hydrothorax et d'ascite. Il mourut au cours d'un accès de suffocation. L'autopsie montra un thymus énorme, rempli de cavités purulentes. Le péricarde était sain.

Demme a publié un cas analogue : chez un enfant de deux mois et demi, il observa une transformation purulente du thymus, qui s'était traduite, pendant la vie, par une tumeur rouge et douloureuse occupant la partie inférieure du cou.

Schlossmann, Helm, Biedert ont rapporté des cas de mort subite ou de mort rapide précédée d'accès de suffocation chez de jeunes enfants. L'autopsie montra un thymus volumineux, enflammé (Biedert), ou infiltré de pus. Dans le

cas de Schlossmann, l'examen bactériologique donna un microbe analogue au pyo-bactérium de Fischer.

Tuberculose du thymus. — Il existe quelques cas douteux de tuberculose primitive du thymus (obs. de Vogel et Bednar, Carpenter). Le seul cas indiscutable est celui de Demme. Chez une petite fille sans antécédents héréditaires, qui mourut 42 jours après sa naissance, on trouva dans le thymus, sans qu'il y en eût ailleurs, des tubercules renfermant des bacilles.

Pour être rare, la tuberculose secondaire s'observe parfois chez l'enfant, surtout au cours de la granulie. Aux faits déjà publiés par Brodie, Bednar, Cruveilhier, Hoffmann, Leroux, Muller, Wildfang, Jacobi, Hennig, Farret, Trisetheau nous pouvons en ajouter un nouveau que nous avons étudié avec M. Ghika. Il s'agit d'un enfant de 4 ans atteint de coqueluche et de rougeole. Il succomba à une tuberculose miliaire généralisée, qui avait pour point de départ une tuberculose ganglionnaire ancienne. Le thymus, très volumineux, était déformé par des tubercules caséeux, gros comme des grains de millet ou des pois. Le tissu glandulaire était réduit à quelques petits îlots et il fallait parcourir plusieurs préparations pour trouver un corpuscule de Hassall. La présence de cet élément permet d'affirmer qu'il s'agissait d'une tuberculose du thymus et non, comme on l'a soutenu pour quelques observations antérieures, d'une tuberculose des ganglions voisins.

Syphilis du thymus. — On peut observer dans le thymus, comme dans tous les organes, des gommes ou de la sclérose. Les gommes sont rares. Lehmann, Hennig en ont cité quelques exemples. La sclérose est plus fréquente. Jacobi, Mettenheimer ont décrit une atrophie du parenchyme avec prolifération du tissu conjonctif et épaississement des parois vasculaires. Dans quelques cas on a noté des thromboses (Fürth) et même des hémorragies. Ghika a examiné le thymus de trois fœtus issus de femmes syphilitiques. Les glandes paraissaient normales à l'œil nu. Dans l'une, il constata une sclérose intense, avec congestion excessive et abondance extrême des corpuscules de Hassall. Le tissu de sclérose dessinait des mailles renfermant de nombreuses cellules, parmi lesquelles prédominaient les lymphocytes et les mononucléaires. Dans les deux autres cas, les lésions étaient peu marquées; on ne constatait que les modifications cellulaires qu'on trouve dans toutes les infections.

Abcès de Dubois et kystes de Bednar. — On a parfois rattaché à la syphilis deux lésions bien différentes de celles qu'on observe d'habitude dans cette infection.

Paul Dubois, après Haugsted, insista sur les abcès syphilitiques du thymus et leur accorda une valeur diagnostique de premier ordre. Strœbe, Mewis, Trisetheau ont observé des faits analogues : ils ont trouvé dans le thymus des abcès contenant un pus verdâtre. Chiari en a fait une étude intéressante. Il insiste sur l'existence, dans le revêtement épithélioïde du kyste, de brèches par lesquelles le tissu thymique fait hernie dans la cavité et se continue avec son contenu. Il conclut que les cavités ne sont que des corpuscules de Hassall envahis par le tissu thymique qui se ramollit ultérieurement. Chiari a trouvé seize fois des altérations de ce genre sur 55 autopsies d'enfants. Deux fois seulement la syphilis pouvait être incriminée, ce qui permet d'éliminer le rôle de cette infection.

Eberle admet, au contraire, que ces cavités résultent de la non-oblitération

du diverticule de la troisième fente branchiale. Elles sont donc congénitales et la syphilis expliquerait l'arrêt évolutif.

Dans tous les cas, la lésion ne mérite pas le nom d'abcès : ce sont des kystes remplis de cellules altérées.

Si le liquide reste limpide, la lésion porte le nom de kyste de Bednar. Sa pathogénie est tout à fait inconnue.

AFFECTIONS SPÉCIALES DU THYMUS.

Néoplasmes du thymus. — L'étude des néoplasmes du thymus rentrant dans l'histoire générale des tumeurs du médiastin, nous n'y insisterons pas longuement.

Jusqu'en 1858, époque où parut le travail classique de Friedleben, on admettait sans conteste l'origine thymique des tumeurs du médiastin. L'auteur soumit à une critique sévère les observations antérieures et conclut qu'il fallait les rejeter presque toutes. M. Rendu arrive à une opinion analogue. Cependant, à la suite des travaux de Steudener, Birch-Hirschfeld, Brigidi, Soderbaum et Hedenius, la théorie thymique regagna du terrain. Les observations récentes de Letulle, Vermorel, Michel Dansac, Ambrosini, Paviot et Gerest ont achevé de mettre hors de doute l'existence de tumeurs épithéliales d'origine thymique, de telle sorte qu'aujourd'hui nous pouvons admettre deux variétés de tumeurs nées du thymus : les unes de nature conjonctive, les autres de nature épithéliale.

Parmi les premières, la plus fréquente est le lymphadénome; en seconde ligne vient le sarcome qui est parfois combiné avec la variété précédente de façon à former un lympho-sarcome. Un cas d'angiome a été rapporté par Berens. Plusieurs auteurs ont décrit des kystes du médiastin qu'ils ont voulu rattacher au thymus.

Dans certains cas, la tumeur est complexe et revêt, suivant les endroits, l'aspect du lymphadénome, du sarcome ou de l'épithéliome (obs. de Letulle et Nicolle). Ces faits établissent une transition avec les tumeurs épithéliales.

Celles-ci peuvent être divisées en trois groupes (Paviot et Gerest) :

Les tumeurs pseudo-sarcomateuses formées d'un stroma fixe contenant des cellules rondes à peine épithélioïdes.

Les tumeurs à corps concentriques et à cellules géantes formées d'un stroma alvéolaire renfermant des cellules polymorphes et remarquables par la présence de corps concentriques, constitués par trois ou quatre grandes cellules emboîtées les unes dans les autres, mais non imbriquées comme dans les corpuscules de Hassall.

La troisième variété est fort rare. C'est une tumeur à cellules du type malpighien et à globes épidermiques (obs. de Thiroloix et Vermorel, Ambrosini).

A ces trois types on peut ajouter les tumeurs du type carcinomateux, formées d'un stroma alvéolaire rempli de cellules polymorphes. Dans le cas de Michel Dansac, des noyaux secondaires s'étaient développés dans le foie.

Le thymus dans les affections du sang. — Acland, chez un enfant de 7 ans ayant succombé à des hémorragies multiples par hémophilie, a trouvé un thy-

mus volumineux, renfermant des masses sphériques qui étaient en relation avec les vaisseaux sanguins et les corpuscules de Hassall et étaient formées de cellules épithélioïdes entourées de cellules rondes. Acland retrouva le même aspect chez un enfant de 14 ans atteint de purpura. Dans un autre cas de purpura infectieux, Lochte observa dans le thymus une formation de cellules épithélioïdes incluses dans des mailles très fines. Les cellules lymphoïdes peu nombreuses étaient groupées en îlots. La même altération a été retrouvée dans un cas de lymphadénie aiguë. L'hypertrophie du thymus n'est pas rare dans la leucémie et a été décrite par Isambert, Valleix, Grawitz, Mlle Sérard. Mais, contrairement à ce qu'a vu Lochte, c'est l'élément lymphoïde qui prolifère.

Enfin, on a cité plusieurs exemples d'hypertrophie du thymus dans la cyanose congénitale (Obs. de Haugsted, Fleischmann, Sandifort, Ribes, Duret, Mathieu et Sikora, etc.). Dans un cas étudié par Weil, le thymus était remarquable par l'apparition de tissu muqueux dans les travées et par le développement de mégacaryocytes, de cellules vaso-formatives et de vaisseaux de nouvelle formation.

Absence du thymus. — L'absence du thymus est une anomalie rare. On en compte 7 cas, qui ont été publiés par Bischoff, Friedleben qui en rapporte 4 observations, Trisetheau et Clark. On ne peut actuellement rattacher aucun trouble précis à cette anomalie.

Atrophie du thymus. — Les recherches de Friedleben, Seydel, Hansen, Farret démontrent que le thymus s'atrophie chez les enfants cachectiques, athrepsiques ou mal nourris. Seydel attachait même une certaine importance à cette constatation au point de vue médico-légal. Durante a rapporté un cas de sclérose atrophique chez un nouveau-né mort cachectique : le thymus pesait 1gr. 50.

Quelques auteurs ont voulu établir une relation entre l'atrophie précoce du thymus et certains états morbides. Blondel, admettant que la sécrétion interne du thymus possède des propriétés analogues à celles de l'ovaire, conclut à l'existence d'une chlorose thymique que guérirait la médication par les extraits de thymus.

En invoquant le rôle du thymus dans la nutrition et l'accroissement de l'organisme, M. Pitres pense que son atrophie précoce explique les myopathies essentielles de l'enfance.

Hémorragies du thymus. — On a observé des infarctus thymiques chez des enfants morts au cours de l'accouchement ou peu de temps après la naissance (Friedleben, Weber, Durante, etc.). On en a signalé aussi dans l'asphyxie, l'intoxication phosphorée. Nous en avons observé avec Ghika, dans diverses infections spontanées ou expérimentales.

Hypertrophie du thymus. — Si l'atrophie du thymus est une lésion rare, ne se traduisant par aucun symptôme bien défini, l'hypertrophie semble assez fréquente et représente une importante cause de mort subite chez l'enfant.

Tantôt la mort survient brusquement sans avoir été précédée d'aucun trouble prémonitoire; d'autres fois, elle est annoncée par des accès de suffocation, des accidents dyspnéiques continus ou paroxystiques. Dans certains cas, d'ailleurs assez rares, l'hypertrophie du thymus coexistait avec une hypertrophie de tous les appareils lymphatiques, ganglions, rate, plaques de Peyer. C'est la *diathèse lymphatique* de Paltauf, caractérisée par un état cachectique progressif.

Chez des individus, enfants ou adultes, qui ont succombé brusquement à la suite de l'administration d'un médicament généralement inoffensif, on a trouvé assez souvent une hypertrophie ou une persistance du thymus. Chez l'enfant, c'est surtout après l'administration du sérum antidiphtérique (Paltauf, Combe, Escherich, Galatti) ou des applications de compresses salicylées (Escherich). Chez l'adulte, c'est le plus souvent au cours d'une anesthésie par le chloroforme ou l'éther, le plus souvent à la fin de l'anesthésie ou quelque temps après l'opération; d'autres fois à la suite d'un bain froid ou sans cause appréciable, au cours de la maladie de Basedow. Remarquons d'ailleurs que plusieurs des malades qui ont succombé brusquement à l'anesthésie étaient atteints de goitre simple ou exophtalmique.

Les faits de ce genre sont trop importants pour que nous ne les examinions pas de plus près.

Une première catégorie comprend les cas décrits sous le nom d'asthme infantile, asthme aigu, asthme de Millar, asthme thymique, convulsions internes du larynx, etc.

Richa en 1723, Verdries en 1726, admirent que l'hypertrophie du thymus est une cause d'asthme chez l'enfant. Millar donna une description plus complète, mais il réunit sous une même dénomination des faits fort disparates et, peu à peu, en arriva à rattacher les accidents à un spasme du larynx. En 1850, Kopp reprit la théorie de Millar et soutint que la compression de la trachée et des vaisseaux du cou par le thymus hypertrophié peut entraîner une suffocation intermittente.

Cette conception souleva de nouvelles discussions. On objecta que, dans plusieurs cas, existaient des lésions congénitales du cœur et que celles-ci étaient la cause des accidents (Haugsted, Ollivier). En France, Hérard critiqua vivement la théorie thymique de l'asthme infantile; Trousseau fit remarquer que les accidents indiquaient un spasme des muscles laryngés et inspiratoires : c'est l'asthme phréno-glottique de Bouchut. D'un autre côté, on reconnut la fréquence de l'asthme thymique chez les enfants rachitiques : Elsässer admit que l'occiput, peu résistant, ne protège pas suffisamment le cerveau contre les chocs extérieurs. Kassowitz invoqua une hyperémie inflammatoire des os du crâne qui se propagerait aux méninges et exciterait l'écorce. West, Reed, insistèrent, de leur côté, sur la fréquence des troubles digestifs, qui, dirions-nous aujourd'hui, par l'intoxication qu'ils engendrent, peuvent rendre compte des accidents.

Ainsi la théorie thymique semblait de nouveau abandonnée, quand une observation de Grawitz ramena l'attention sur le rôle du thymus.

Actuellement, quelques faits récents confirmant les descriptions anciennes semblent démontrer l'existence d'un syndrome spécial, qui est vraisemblablement lié à l'hypertrophie du thymus.

Symptômes. — Plusieurs cas peuvent se présenter.

C'est d'abord un nouveau-né chez lequel la respiration ne s'établit pas et qui succombe par asphyxie au bout de quelques instants.

D'autres fois, l'enfant s'est développé et rien ne faisait prévoir la lésion dont il est atteint. A l'occasion d'une légère pression sur le thorax, parfois quand voulant examiner la gorge, le médecin renverse la tête en arrière, l'enfant meurt brusquement. Ce n'est pas, comme on l'a dit, parce que le mouvement a amené la compression de la trachée : car on ne trouve aucun symptôme d'asphyxie. L'enfant est mort par syncope.

Dans un troisième ordre de faits, la mort survient aussi brusquement, mais sans cause occasionnelle, parfois pendant la nuit. L'autopsie ne révèle encore aucune altération asphyxique.

Enfin, et ces cas-là sont les plus intéressants, la mort est précédée d'accidents spéciaux qui constituent le véritable asthme thymique.

Ce qui caractérise essentiellement cette affection, c'est une dyspnée intermittente ou continue avec paroxysmes. Les accès surviennent à l'occasion d'un effort, d'une compression sur le ventre ou simplement par suite du décubitus dorsal; ils disparaissent dans la station debout. On explique facilement ces modifications par une accumulation du sang dans les grosses veines qui sillonnent le thymus. L'organe se trouve ainsi distendu et, par conséquent, son volume augmente encore.

L'accès lui-même est analogue à celui du spasme glottique : l'inspiration est sifflante, aigre, difficile et longue, l'expiration reste aisée ou devient légèrement ronflante. En même temps, et c'est là un phénomène important et soigneusement noté par Barthez et par Marfan, la trachée subit un léger aplatissement : ce qui démontre bien qu'il ne s'agit pas d'une compression par le thymus, mais qu'il faut invoquer un spasme laryngé. Pour peu que l'accès se prolonge, l'enfant se cyanose, mais la teinte bleue est surtout marquée à la face et aux membres supérieurs. Elle augmente, comme les phénomènes respiratoires dans la position horizontale, ce qui démontre qu'elle est due à une compression de la veine cave supérieure par le thymus turgescent. Cette influence du changement de position a une très grande importance sémiologique. L'hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques peut donner des troubles analogues, mais ceux-ci ne sont pas augmentés par le décubitus horizontal.

Enfin, dans quelques cas, la persistance de la dyspnée provoquera des réactions nerveuses et notamment de petits mouvements convulsifs, parfois localisés aux globes oculaires.

La mort pourra survenir brusquement par syncope, ou bien, elle résultera d'une asphyxie progressive. Il est rare que le premier accès soit mortel, généralement les accidents se calment pour reparaître à l'occasion d'un mouvement, d'un effort, d'un changement de position ou d'une tentative de succion.

Cependant la guérison est possible. Barthez a rapporté l'observation d'un de ses enfants qui guérit après avoir eu les symptômes caractéristiques.

Diagnostic. — Pour établir le diagnostic, on se basera sur l'intégrité des organes qui pourraient provoquer les mêmes accidents. L'hypertrophie de la glande thyroïde est parfois suivie de manifestations analogues également aggravées par le décubitus et les efforts. Il suffit d'examiner le cou pour être fixé sur ce premier point. Nous avons dit déjà que dans l'hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques, les accidents ne subissent pas les mêmes variations que dans l'hypertrophie du thymus. D'un autre côté, l'auscultation permettra d'éliminer les troubles d'origine pulmonaire ou cardiaque.

Dans quelques cas, une exploration minutieuse a rendu le diagnostic encore plus certain en faisant sentir le bord supérieur du thymus à la partie inférieure de la région cervicale (Allan Burns). La percussion, d'après Fingerhut, donnerait de la matité rétro-sternale; enfin l'auscultation pourrait faire reconnaître une compression du poumon.

Nous croyons que la percussion peut rendre les plus grands services pour le

diagnostic. Blumenreich [1] en a montré l'importance. Il a fait voir que la matité thymique dessine un triangle dont la base correspond aux articulations sterno-claviculaires, dont les côtés passent par le deuxième espace intercostal pour atteindre le sommet qui se trouve sur un point variable de la ligne sternale. La matité est toujours plus marquée à gauche qu'à droite. Quand la matité déborde le côté du triangle ainsi délimité de plus d'un centimètre, on peut admettre une hypertrophie du thymus. L'hypertrophie des ganglions du médiastin antérieur ne donne pas de matité semblable; mais la dégénérescence caséeuse de ces mêmes ganglions donne une zone mate. On fera le diagnostic différentiel en tenant compte des autres manifestations.

Physiologie pathologique. — Il semble impossible de ne pas rattacher à l'état du thymus les accidents que nous venons de décrire. La seule difficulté est de trouver une théorie acceptable. Nous croyons qu'on peut rejeter la compression des organes respiratoires et des vaisseaux par la glande hypertrophiée. Car, dans ce cas, on aurait les symptômes d'une asphyxie progressive et non des accidents paroxystiques. La théorie d'une auto-intoxication thymique, admise par Escherich, ne s'appuie pas sur des preuves expérimentales suffisantes. Reste la théorie nerveuse : c'est la seule qui rende compte des faits.

Si l'on admet que le thymus hypertrophié agit sur les récurrents, on s'explique tous les accidents de spasme laryngé que nous avons décrits. Quand l'excitation est trop violente, des phénomènes inhibitoires éclatent et le malade meurt par syncope ou par inhibition.

Cette même théorie peut s'appliquer aux cas de mort subite, non précédée d'accès de dyspnée. Les causes occasionnelles n'ont eu d'effet que par suite d'une irritation antérieure des nerfs voisins du thymus. Il serait même intéressant, dans les cas de ce genre, de déterminer quel est l'état des nerfs et de rechercher s'ils ne sont pas altérés.

Traitement. — Pour éviter les accidents dus à l'hypertrophie thymique, Allan Burns a proposé l'extirpation de la glande. Rehn, puis Kœnig, ont pratiqué une opération plus simple : ils ont attiré le thymus hors du thorax et l'ont fixé à la région cervicale. C'est évidemment le meilleur traitement quand le diagnostic a pu être fait.

Cependant Barthez a obtenu la guérison en ayant recours à de simples procédés médicaux. Il fit placer l'enfant dans son lit sur un plan incliné presque vertical. Le quatrième jour après la naissance, il lui fit prendre une cuillerée à café de sirop d'ipéca, puis il donna par jour comme antispasmodique 0,1 d'oxyde de zinc, et fit faire sur la poitrine des frictions avec une pommade iodurée belladonée; enfin il prescrivit des bains tièdes de dix minutes de durée. Nous avons également vu les accidents rétrocéder sous l'influence d'applications chaudes au-devant du cou, comme dans les cas de laryngite striduleuse. Nous avons donné en même temps de la teinture de belladone et, plus tard, nous avons prescrit un traitement iodo-bromuré. La rétrocession des accidents a marché de pair avec la diminution d'une zone de matité que la percussion révélait sur une étendue de 4 centimètres à gauche du sternum.

Stridor congénital. — Beaucoup d'auteurs, Bonnet entre autres, considèrent le stridor congénital comme dû à l'hypertrophie du thymus. Il ne s'agit pas,

[1] BLUMENREICH. Ueber die Thymusdämpfung. *Virchow's Archiv.* Bd CLX.

en tout cas, d'une compression de la trachée, car dans un cas étudié par Variot et Ghika, le tubage fit cesser instantanément les accidents. Il faut donc admettre un spasme phréno-glottique.

Relations fonctionnelles entre le thymus et certaines glandes. — *Thymus et glande thyroïde.* — La reviviscence du thymus a été notée assez souvent chez les individus atteints de goitre simple ou exophtalmique ou de myxœdème. Bonnet a réuni 29 cas de maladie de Basedow avec hypertrophie du thymus.

Faut-il conclure de ces faits qu'il existe une synergie entre les deux glandes? On peut admettre que le thymus supplée la thyroïde. La présence de thyroïodine dans le thymus (Baumann) donne un certain poids à cette idée. Mais alors pourquoi se développe-t-il dans le goitre exophtalmique où la fonction thyroïdienne est exagérée? A moins de supposer que la sécrétion de la thyroïde est viciée et qu'il en résulte une insuffisance relative que le thymus neutralise. Remarquons d'ailleurs que cette idée trouve un appui dans les cas où la médication thyroïdienne a, contrairement à toute prévision, amélioré le goitre exophtalmique.

Toutes ces conceptions ne sont qu'hypothétiques, les faits expérimentaux sont trop disparates pour permettre une conclusion. L'extirpation de la thyroïde est suivie d'une hypertrophie du thymus chez le chien (Hofmeister), l'agneau (Cadéac et Guinard), le lapin (Gley), mais d'une façon inconstante. L'opothérapie thymique a donné des résultats trop disparates dans les diverses variétés de goitre pour qu'on puisse se faire une opinion. Elle est toujours restée sans résultat dans le myxœdème.

Par conséquent, pour le moment, nous nous contenterons d'enregistrer ces faits, sans essayer d'en tirer une conclusion définitive.

Thymus et glande pituitaire. — Klebs et Marie ont insisté sur la persistance ou la reviviscence du thymus dans l'acromégalie. Cette coïncidence a été notée 10 fois sur 17 examens (Percy Furnwall). Il s'agirait, d'après Marie, d'un phénomène de compensation.

Thymus et organes hématopoétiques. — Les relations qui existent entre le thymus et les organes hématopoétiques sont incontestables. Nous avons déjà dit que l'extirpation du thymus est suivie d'un retour de la moelle osseuse à une activité fonctionnelle plus grande et que ce tissu perd sa graisse tandis que les cellules prolifèrent abondamment.

D'un autre côté l'hypertrophie du thymus coexiste souvent avec une hypertrophie des ganglions lymphatiques. Les relations avec la rate sont admises par Friedleben. On a observé une brusque augmentation du volume de cet organe au moment où le thymus s'atrophiait. Laudenbach a vu le thymus s'hypertrophier à la suite de la splénectomie et, réciproquement, Avellis a observé une rate rudimentaire chez un enfant mort d'hypertrophie thymique.

Parmi les autres glandes sans conduit excréteur, il faut citer les capsules surrénales. Leur extirpation, d'après Boinet, serait parfois suivie d'une hypertrophie du thymus.

Thymus et glandes génitales. — Les relations qu'on a voulu établir entre le thymus et les glandes génitales, testicules et surtout ovaires, ne semblent pas établies sur des faits assez démonstratifs pour mériter plus qu'une mention.

CHAPITRE VI

PATHOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE

Pendant longtemps, la pathologie de la thyroïde se réduisait à l'étude des tumeurs qui peuvent atteindre cette glande et qu'on englobait sous le nom de goitre. Plus tard on lui a rattaché trois syndromes : le myxœdème, le goitre exophtalmique, l'endémie crétino-goitreuse. Les autres manifestations n'ont guère attiré l'attention des observateurs; tout au plus a-t-on décrit des altérations grossières, et d'ailleurs exceptionnelles, comme les suppurations, les tubercules et le cancer.

Actuellement l'étude de la thyroïde tend à prendre une place importante en pathologie. Les recherches physiologiques en établissant son rôle dans la nutrition, en montrant les effets de son ablation, ont permis de lui rattacher un certain nombre de troubles fonctionnels et de manifestations viscérales. Les opérations faites sur l'homme ont complété les données expérimentales. Les résultats fournis par l'opothérapie ont achevé d'établir l'importance de la glande thyroïde et de mettre en évidence l'intérêt qui s'attache à son étude. Il faut seulement se rappeler que l'appareil thyroïdien est complexe : à côté des lésions de la glande principale et des troubles qu'elles engendrent, il conviendrait d'ouvrir un chapitre à l'étude des altérations dont les parathyroïdes, les thyroïdes accessoires et les thyroïdes aberrantes peuvent être le siège. Ces recherches sont à peine ébauchées et il n'est guère facile, au milieu des complexus symptomatiques, de dire ce qui dépend de la parathyroïde et ce qui est lié à la thyroïde elle-même. Tout au plus peut-on, à l'exemple de Brissaud, entreprendre ce partage pour le myxœdème.

En tenant compte à la fois des recherches poursuivies sur les animaux, des accidents consécutifs à l'extirpation de la thyroïde chez l'homme, des symptômes observés dans les deux principales affections de la glande, le myxœdème et le goitre exophtalmique, on comprend combien sont nombreux et variables les troubles qu'on a le droit de rapporter à des lésions de la thyroïde. Tous les appareils peuvent ainsi être atteints de manifestations souvent fort graves, d'un autre côté on est parvenu à rattacher à l'insuffisance thyroïdienne une série de troubles intellectuels qui, déjà très marqués dans le myxœdème et la cachexie strumiprive, atteignent leur plus haut degré quand l'insuffisance glandulaire commence au début de la vie : c'est ce qui a lieu dans le crétinisme sporadique et dans l'endémie crétino-goitreuse.

L'étude des accidents consécutifs à la thyroïdectomie a permis encore d'attribuer à l'insuffisance thyroïdienne aiguë un syndrome nerveux, la tétanie, et, dans les cas à marche plus lente, des troubles trophiques comme l'adiposité et l'infiltration myxœdémateuse. Mais en face de ces grands accidents liés à la destruction de la thyroïde, il faut placer toute une série de manifestations analogues, mais atténuées, liées aux lésions de la glande. Or, contrairement à une opinion ancienne, ces lésions sont fréquentes. Les infections et les intoxications

retentissent sur la thyroïde avec la plus grande facilité et expliquent les affections d'apparence spontanée dont elle peut être atteinte.

Laissant de côté le goitre exophtalmique et le myxœdème, on peut se demander si certaines formes d'obésité ne dépendent pas d'une lésion thyroïdienne. Nous disons certaines formes, car le traitement thyroïdien réussit chez certains obèses, non chez tous. Il serait donc important de savoir à quels signes on pourrait distinguer, en dehors de l'épreuve opothérapique, l'obésité thyroïdienne. On a voulu rattacher à une lésion de la thyroïde, un type clinique spécial, l'adipose douloureuse, individualisé par Dercum en 1888. La maladie serait due à une calcification totale ou partielle de la thyroïde avec ou sans atrophie de cet organe. Mais, d'après Debove [1], la lésion de la glande serait inconstante et le rôle de la thyroïde serait d'autant moins probable que le traitement thyroïdien reste généralement sans effet.

Si des doutes peuvent être émis sur l'origine de la maladie de Dercum, nous croyons que les lésions de la thyroïde doivent expliquer un grand nombre de troubles et de lésions observés pendant la période de croissance. En face du myxœdème infantile, qui est le type le plus élevé du genre, il convient de placer un myxœdème fruste, parfaitement décrit par Hertoghe sous le nom d'*hypothyroïdie bénigne chronique* [2]. Pour l'auteur, tous les infantiles, quels qu'ils soient, même ceux qui ont une taille supérieure à la normale, sont des dysthyroïdiens. Même quand l'arrêt de développement est lié à la syphilis, au paludisme, à l'alcoolisme ou à la tuberculose des générateurs, il y a toujours atteinte préalable à la vitalité du corps thyroïde. Les profondes lésions que nous avons observées, avec M. Garnier, chez les hérédo-syphilitiques, nous semblent donner un appui à cette opinion. D'un autre côté, le traitement thyroïdien produit chez tous les infantiles des résultats remarquables. Quand l'ossification n'est pas achevée, il y a reprise de la croissance ; la poitrine se développe et les organes sexuels s'achèvent. Réciproquement la thyroïdectomie est souvent suivie d'une atrophie des organes génitaux (Hofmeister).

Pour Hertoghe l'hypothyroïdie serait essentiellement héréditaire et innée : pendant l'enfance elle pourrait être masquée et se traduirait chez l'adulte, par des troubles extrêmement variés, portant sur la plupart des organes et des tissus. L'insuffisance thyroïdienne pourrait provoquer des troubles trophiques de la peau et de ses annexes, la décoloration et la chute précoce des cheveux, les altérations des dents et des gencives, l'hypertrophie des amygdales et surtout les tumeurs adénoïdes, les troubles du larynx, la congestion du foie, la constipation rebelle, les troubles utérins, notamment la dysménorrhée, la rétroflexion de l'utérus et les ménorragies, l'angustie de l'aorte, les varices, le varicocèle, etc. Si l'on est un peu étonné au premier abord du grand nombre de troubles morbides qu'Hertoghe rattache à l'insuffisance thyroïdienne et de leur diversité, on n'est pas loin de partager les opinions de l'auteur quand on voit les résultats qu'il a obtenus par l'opothérapie.

Aux diverses manifestations déjà indiquées, nous pouvons encore en ajouter une autre, c'est la chlorose. Capitan a appelé l'attention sur certaines chloroses thyroïdiennes qui sont justiciables d'un traitement opothérapique.

L'importance de la thyroïde dans la nutrition ressort encore des recherches

(1) Debove. L'adipose douloureuse. *Presse méd.*, 17 juillet 1901.

(2) Hertoghe. Hypothyroïdie bénigne chronique ou myxœdème fruste. *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, 1899.

chimiques de M. A. Gautier [1]. Ce savant a démontré que la thyroïde, à côté de l'iode, renferme une certaine quantité d'arsenic. Or le flux menstruel, contrairement au sang de la circulation générale, renferme de l'iode et de l'arsenic qui proviennent justement de la réserve thyroïdienne, ce qui met bien en évidence la synergie qui unit l'appareil thyroïdien à l'appareil génital. D'un autre côté la relation fonctionnelle entre la thyroïde et le système pileux, déjà évidente dans le myxœdème, est démontrée par la présence d'arsenic et d'iode dans la peau et ses annexes.

Ces considérations préliminaires nous montrent quel intérêt s'attache à l'étude de la thyroïde et à la recherche des causes qui peuvent léser la glande. Car nous ne croyons pas que l'insuffisance thyroïdienne soit toujours innée. Les recherches que nous avons faites avec M. Garnier nous semblent conduire à une autre explication ; en établissant la fréquence des lésions de la thyroïde dans les infections aiguës et dans les infections chroniques comme la syphilis ou la tuberculose, en nous montrant l'existence d'une cirrhose thyroïdienne d'origine tuberculeuse, elles nous font saisir l'étiologie, obscure jusqu'ici, des affections thyroïdiennes, aussi bien du myxœdème et du goitre exophtalmique que de l'hypothyroïdie bénigne.

Nous laisserons de côté, dans cet article, le myxœdème et la maladie de Basedow qui sont décrits dans d'autres parties de l'ouvrage. Le goitre est étudié dans les traités de chirurgie et il nous suffit de renvoyer à l'excellent article de Broca. Nous nous occuperons seulement des congestions de la thyroïde, des thyroïdites infectieuses, et notamment de la thyroïdite suppurée, de la tuberculose, de la syphilis et des tumeurs de la thyroïde. Enfin nous croyons intéressant, tant au point de vue théorique que pratique, de présenter quelques considérations sur l'opothérapie thyroïdienne.

CONGESTION THYROÏDIENNE

Étiologie. — La plupart des auteurs consacrent un chapitre à la congestion thyroïdienne. Cette expression semble s'appliquer à certains faits qui ressortissent autant à la physiologie qu'à la pathologie. Telles sont, par exemple, les modifications de volume que subit la glande aux diverses périodes de la vie génitale, chez la femme.

Il est de tradition ancienne que la thyroïde se tuméfie à la première menstruation. Chez certaines femmes, chaque période ramène ainsi un développement de la glande, qui est facilement appréciable à la mensuration du cou. On peut voir également un balancement se faire entre l'état de la thyroïde et l'écoulement sanguin. Une suppression des règles peut avoir pour conséquence un gonflement thyroïdien, qui disparaît quand la menstruation se rétablit (Steinberg).

Les premiers rapports sexuels auraient également pour effet de congestionner la thyroïde, surtout chez la femme; la modification est assez marquée pour être appréciable à la mensuration du cou.

C'est surtout la grossesse qui détermine du côté de la glande des modifications intéressantes. Freund a constaté une augmentation de volume chez

[1] A. Gautier. Rôle de l'arsenic dans l'économie. *XIIIe Congrès de méd., section de pathologie générale*, p. 544, Paris, 8 août 1900.

45 femmes enceintes sur 50 qu'il a examinées à ce point de vue. Les très intéressantes recherches de Lange établissent que l'hypertrophie débute généralement vers le quatrième mois chez les primipares, vers le cinquième chez les multipares. Elle commence à diminuer sept ou huit jours après l'accouchement, et ne tarde pas à avoir complètement rétrocédé. Cette augmentation de volume de la thyroïde semble en rapport avec la suractivité que l'auto-intoxication gravidique impose à la glande. On sait, en effet, que la thyroïde est capable de neutraliser certains poisons et notamment certains produits de la désassimilation azotée. Mais, l'hypertrophie thyroïdienne n'est pas constante. Sur 135 femmes enceintes examinées par Lange, 25 n'en présentaient pas. Or, 20 d'entre elles étaient albuminuriques : l'insuffisance relative de la thyroïde a donc pour conséquence une altération du rein. L'expérimentation confirme ces déductions d'une façon saisissante. Sur des chattes, Lange a retiré les 4/5 de la thyroïde et aucun trouble n'est survenu, sauf chez les femelles pleines : celles-ci ont succombé et l'autopsie a révélé une dégénérescence graisseuse des cellules rénales. Parmi les chattes qui ont été opérées en dehors de la gestation, et qui supportaient parfaitement la thyroïdectomie partielle, quelques-unes sont devenues pleines. Elles ont été atteintes d'albuminurie et plusieurs d'entre elles ont succombé au milieu de phénomènes convulsifs ou comateux.

Ces résultats expérimentaux permettent donc de rejeter au second plan l'influence, si souvent invoquée, des conditions mécaniques, comme l'effort ou les cris pendant l'accouchement, les convulsions pendant l'éclampsie. Il ne faut pas cependant leur dénier toute importance. La grande vascularisation de la thyroïde explique parfaitement le rôle des efforts. On comprend ainsi pourquoi chez les chanteurs et chez les hommes que leur profession oblige à parler haut, la thyroïde est fréquemment augmentée de volume. Il en est de même quand des lésions pulmonaires et surtout l'emphysème gênent la circulation du sang veineux.

On parle encore de congestion au cours des infections, mais les recherches que nous avons faites démontrent que le processus est plus complexe, sauf peut-être dans le paludisme où les congestions viscérales sont très fréquentes.

Ce que nous savons des autres organes nous porte à penser que dans la plupart des cas, il ne s'agit pas seulement de modifications vasculaires. Nous ne possédons que peu de documents sur ce sujet. Les recherches histologiques n'ont porté que sur quelques femmes mortes d'éclampsie et sur quelques nouveau-nés asphyxiés pendant la naissance. Bach a trouvé ainsi une dilatation des vaisseaux et, dans certains cas, de petits épanchements sanguins. Il serait intéressant de reprendre la question, mais les cas sont le plus souvent fort complexes et on n'a évidemment pas le droit de généraliser les observations qu'on aura pu faire.

Symptômes. — Les symptômes qui traduisent ce qu'on est convenu d'appeler la congestion de la thyroïde sont extrêmement simples.

Le sujet s'aperçoit que son cou a augmenté de volume.

L'inspection et surtout la palpation font constater une tuméfaction de la glande, qui atteint le plus souvent les deux lobes. Cette tumeur est bien limitée, indolente, molle et, ce qui est plus important pour le diagnostic, elle suit exactement les mouvements du larynx ; elle s'élève avec lui pendant la déglutition.

Cette tumeur ne produit le plus souvent aucun trouble. Cependant quand elle atteint un certain volume, elle peut comprimer des parties importantes. M. Guyon a bien mis ce fait en évidence en étudiant ce qui se passe pendant l'accouchement. Les efforts que fait la femme ont pour effet d'augmenter le volume de la thyroïde. Les carotides se trouvent comprimées au point que le pouls temporal peut disparaître.

Dans les cas de congestion intense et surtout lors de foyers hémorragiques, la compression des organes peut être assez marquée pour entraîner des troubles sérieux. C'est à la fin de la grossesse qu'on voit des accidents analogues à ceux que détermine le goitre. La compression de la trachée ou des nerfs qui l'entourent, provoque de la dyspnée et de l'asphyxie. Dans une observation rapportée par Bonnaire, les accès de suffocation et le développement d'une paralysie de la corde vocale droite entraînèrent de tels troubles qu'on dut intervenir au septième mois, pratiquer la dilatation du col et administrer un traitement ioduré. Plus tard la malade ayant eu de la fièvre, de l'albuminurie et des manifestations hystériformes, Bonnaire conclut qu'il s'était trouvé en présence d'un goitre exophtalmique fruste d'origine gravidique. Il est certain, en effet, que les troubles graves ne doivent pas dépendre d'une simple congestion. De même, dans les quelques cas où la mort est survenue, il faut de toute nécessité invoquer une lésion plus profonde, une sorte de thyroïdite subaiguë.

En général, les phénomènes attribués à la congestion disparaissent rapidement. Cependant, quand les causes se répètent, la reproduction des accidents peut avoir pour conséquence le développement d'une lésion permanente. On a vu ainsi, à la suite de grossesses multiples, s'établir un goitre parenchymateux, remarquable par sa tendance à provoquer des accès de suffocation.

On peut rapprocher de la congestion thyroïdienne un type clinique décrit sous le nom de *goitre aigu*. On l'observe après l'accouchement, quelquefois à la suite d'efforts, de quintes de toux; il est assez fréquent dans les pays à goitre et, dans ce cas, a été attribué à l'ingestion des eaux. Les statistiques militaires en indiquent chaque année un certain nombre de cas; ils se produisent surtout pendant l'été (goitre estival) ou l'automne; l'affection peut sévir sous forme de petites épidémies, qui durent de deux à cinq mois.

Le développement du goitre aigu se fait très rapidement, en quelques jours, parfois en quelques heures. La tuméfaction, généralement bilatérale, provoque quelques phénomènes de compression, notamment de la dyspnée, de la raucité de la voix, de la respiration bruyante, de la dysphagie, de la rougeur de la face, des battements des carotides, de l'exophtalmie.

L'affection rétrocède et le cou reprend son volume normal en un temps qui varie de sept ou huit jours à deux mois. Dans certains cas, l'affection récidive, d'autres fois elle passe à l'état chronique, c'est-à-dire aboutit à un goitre définitif.

Traitement. — Le traitement de la congestion thyroïdienne se réduit à peu de chose. Dans les cas graves, il a fallu pratiquer la trachéotomie, pour obvier aux accidents asphyxiques. Blachez a réussi à les conjurer en soulevant simplement les thyroïdes. Quand il s'agit d'une femme enceinte, l'intensité des accidents a conduit parfois à pratiquer l'avortement ou l'accouchement prématuré.

LA THYROÏDE DANS LES INFECTIONS AIGUES

Anatomie pathologique. — Les recherches que nous avons faites avec M. Garnier (¹) ont mis en évidence l'influence des maladies infectieuses sur la glande thyroïde. Nos examens ont porté sur 33 malades morts de scarlatine (9 adultes et 4 enfants), de rougeole (10 enfants), de diphtérie (5 adultes et 1 enfant), de fièvre typhoïde (1 adulte), de méningite cérébro-spinale (1 adulte), de variole (1 adulte), de péritonite purulente à staphylocoque (1 enfant).

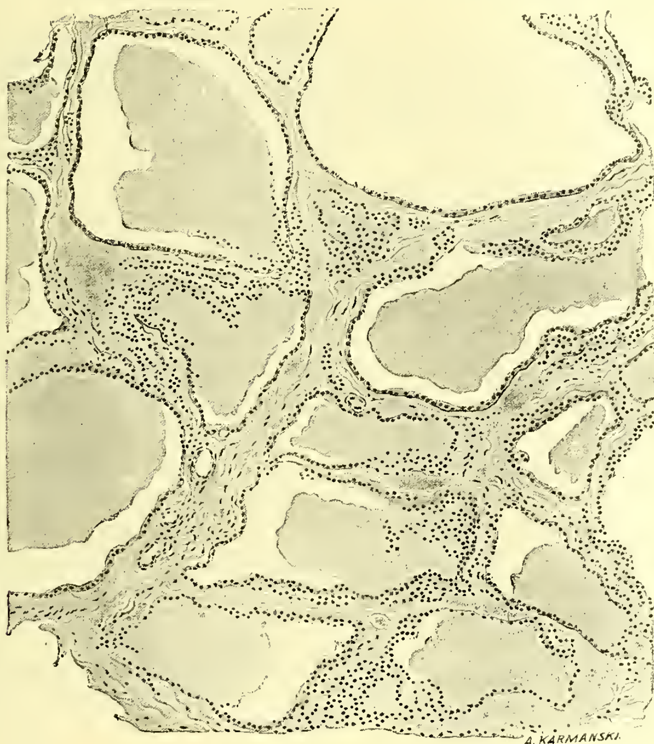


Fig. 81. — Glande thyroïde d'homme adulte normal (supplicié).

Malgré leur diversité d'origine, toutes ces glandes présentaient un certain nombre de caractères communs que nous devons exposer tout d'abord.

A l'œil nu, l'organe paraît déjà modifié.

Son *volume* est augmenté et son poids s'élève notablement au-dessus de la normale : tandis qu'il est d'environ 25 grammes chez l'homme sain, sept fois, nous l'avons trouvé supérieur à 30 grammes (37, 38, 42, 45, 48, 71 grammes). Ces glandes hypertrophiées sont le siège de lésions histologiques intenses.

La *coloration* est changée; de jaunâtre qu'elle est normalement, la glande devient plus ou moins rouge, quelquefois même violacée. Cet aspect est surtout

(¹) Roger et Garnier. Infection thyroïdienne expérimentale. *Soc. de biol.*, octobre 1898. — Action du bacille typhique sur la glande thyroïde. *Ibid.* — La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. *Presse méd.*, 19 avril 1899. — Garnier. *La glande thyroïde dans les maladies infectieuses.* Thèse de Paris, 1899. — Roger. *Les maladies infectieuses.* Paris, 1902, p. 752-772.

frappant sur une surface de coupe : le parenchyme apparaît uniformément rouge, ou bien brunâtre et marbré de taches violettes. Souvent une partie de la glande garde sa couleur normale, et il n'est pas rare de trouver un lobe entièrement congestionné, tandis que l'autre est anémié et pâle. L'altération est parfois encore plus limitée; c'est la base des lobes qui est alors intéressée de préférence.

Lésions microscopiques. — Pour donner plus de clarté à l'étude histologique, nous envisagerons d'abord le tissu conjonctif et les vaisseaux, puis le parenchyme glandulaire lui-même.

Le tissu conjonctif, dans les infections aiguës, est en général peu modifié. Quelquefois pourtant, surtout chez l'enfant, il semble contenir un plus grand nombre de noyaux que normalement; mais jamais, ni chez l'enfant, ni chez l'adulte, nous n'avons rencontré d'amas leucocytaires formant des nodules analogues à ceux que l'on trouve dans le foie ou dans le rein des infectés.

Ce qui change surtout l'aspect général de la glande et peut faire croire, à première vue, à un développement exagéré du tissu conjonctif, c'est la présence de la matière colloïde en dehors des vésicules (fig. 82). A un faible grossissement, on voit, en effet, d'épaisses travées intervésiculaires convergeant vers les vaisseaux; mais ces travées ne sont pas formées uniquement de tissu conjonctif; avec un objectif plus fort, on reconnaît que les fibres sont repoussées excentriquement et que la partie centrale est constituée par une substance homogène, uniformément colorée, ayant la réaction de la matière colloïde. Cette matière dilate les espaces lymphatiques de la glande : elle dessine un réseau plus ou moins complet dont les mailles sont remplies par les vésicules, dont les nœuds correspondent aux vaisseaux ; à leur niveau, on voit de véritables lacs colloïdes formés par la convergence de plusieurs travées. Cette disposition n'est pas toujours aussi nettement accusée; dans bien des cas, quelques axes conjonctifs renferment seuls de la matière colloïde : il n'y a pas de véritable réseau. Mais, quelles que soient son importance et son étendue, la lésion que nous venons d'indiquer est très fréquente : elle existe presque toujours, à un degré plus ou moins avancé, dans les thyroïdes infectieuses.

Les altérations des vaisseaux sont en général peu intenses. Les veines apparaissent sur les coupes, dilatées et remplies de globules rouges; les capillaires distendus dessinent parfois tout le pourtour des vésicules. Deux fois seulement nous avons trouvé des hémorragies. Dans un cas de variole, les globules rouges extravasés étaient mélangés à de la matière colloïde et à des leucocytes, formant ainsi un magma sans limites précises, au milieu duquel on apercevait des cellules thyroïdiennes; l'hémorragie était restée interstitielle. Au contraire chez un diphtérique, le sang avait pénétré dans l'intérieur des vésicules; mais, la lésion était plus limitée et n'intéressait qu'une petite partie du parenchyme.

Enfin, la paroi des vaisseaux peut être atteinte d'inflammation : nous avons observé de l'artérite et de la phlébite. Ces lésions n'ont rien de particulier. Elles débutent par la tunique interne qui, épaissie, fait saillie dans l'intérieur du vaisseau. Elles s'accompagnent de thrombose, avec obstruction plus ou moins complète de la lumière du canal. Quelquefois la présence d'un thrombus est le seul indice d'une altération qui siège plus haut, sur le trajet du vaisseau, et ne se retrouve pas sur les coupes. Nous n'avons pas observé de péri-artérite ni de périphlébite.

Les lésions les plus intéressantes sont celles du parenchyme lui-même. Dans

la plupart des cas que nous avons étudiés, les vésicules étaient modifiées dans leur forme, leurs dimensions et leur constitution; la matière colloïde elle-même était parfois altérée dans ses propriétés essentielles.

Les vésicules sont, en général, notablement plus petites qu'à l'état normal et, comme les axes conjonctifs intervésiculaires sont dilatés par la matière colloïde, l'aspect général rappelle celui de la thyroïde infantile. La composition même des vésicules est souvent profondément modifiée; certaines d'entre elles ne renferment plus de matière colloïde, et leur centre est occupé uniquement par des cellules en voie de désintégration. On aperçoit facilement le contour conjonctif de la vésicule; mais les cellules ne sont plus appuyées régulièrement

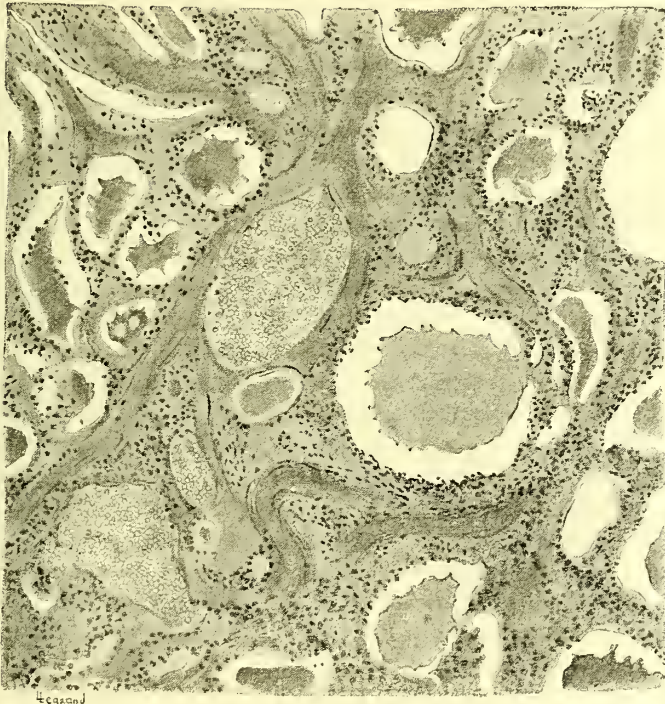


Fig. 82. — Glan thyroïde d'homme adulte mort de scarlatine. — Dilatation considérable des vaisseaux. Traînées de matière colloïde entourant les vésicules.

contre le squelette : elles sont soulevées dans l'intérieur de la cavité et s'égrènent sans ordre au milieu de la matière colloïde; quelquefois cinq ou six cellules restées unies représentent des lambeaux de la paroi desquamée, flottant dans le contenu vésiculaire. Ces cellules sont formées d'un protoplasma granuleux et d'un noyau assez volumineux, à contour irrégulier, prenant mal l'hématéine. Souvent, au centre de la vésicule, les protoplasmas de plusieurs cellules se fusionnent en une masse unique, finement granuleuse, au milieu de laquelle on aperçoit des noyaux en voie de disparition. D'autres vésicules, au contraire, renferment encore, au milieu de cellules desquamées, une certaine quantité de matière colloïde normale.

La matière colloïde peut présenter d'autres modifications. Ses réactions colorantes changent. La safranine, au lieu de la teindre fortement en rouge vif, lui

donne seulement une coloration rose pâle. Plus rarement, elle a perdu son affinité pour l'éosine et reste jaunâtre malgré l'action du colorant. Sur les coupes traitées par l'aurantia, elle garde une teinte brun sale, bien différente de la nuance jaune clair que prend le reste du tissu. Enfin on rencontre quelquefois dans certaines vésicules, au lieu de la matière colloïde normale, un amas de granulations polygonales, assez volumineuses, brunâtres, ne prenant pas l'éosine, mais devenant vert foncé par l'action de la thionine. Ces granulations peuvent remplir complètement toute une vésicule, ou bien elles forment de petits amas entre les cellules desquamées. Elles n'existent guère que dans les glandes très altérées.

Ainsi, quand les lésions sont très marquées (fig. 85), la sécrétion de la matière

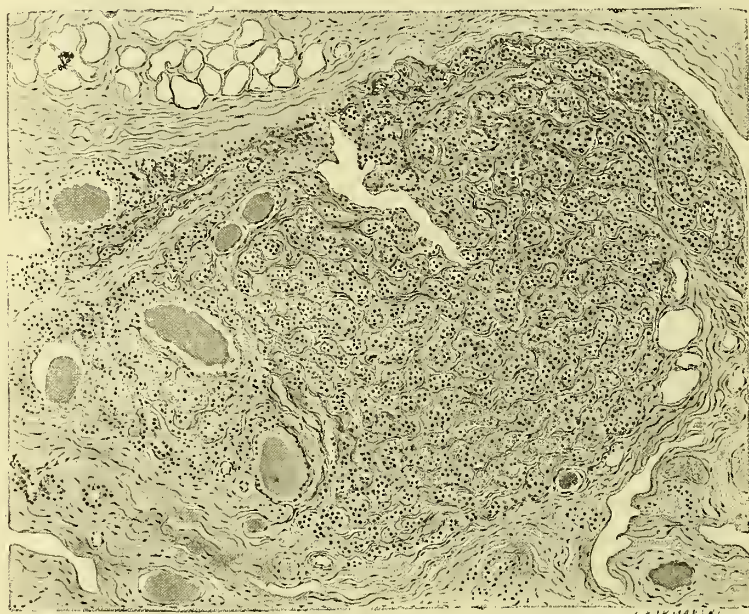


Fig. 85. — Glande thyroïde d'homme adulte mort de scarlatine. — Lobule complètement transformé : les vésicules sont revenues sur elles-mêmes et bourrées de cellules; le tissu thyroïdien est encore reconnaissable à quelques vésicules dilatées sur le bord du lobule; la matière colloïde ne prend plus l'éosine.

colloïde paraît complètement entravée ou remplacée par quelques granulations à réaction anormale. Les vésicules sont remplies uniquement de cellules desquamées, plus ou moins tassées les unes contre les autres, à protoplasma large et clair ou, plus rarement, peu étendu et granuleux. Enfin les axes conjonctifs qui séparent les vésicules sont minces et ne renferment pas non plus de matière colloïde.

Parathyroïdes. — Nous avons examiné histologiquement les parathyroïdes dans trois cas de scarlatine et un cas de diphtérie. Elles n'étaient altérées que chez deux malades.

Les altérations les plus importantes ont été observées chez une femme qui succomba à la scarlatine. Dans ce cas, tandis que la thyroïde s'écartait peu du type normal, les glandules, au nombre de quatre, offraient des modifications importantes. Les loges conjonctives, au lieu d'être remplies exactement par les

boyaux épithéliaux, comme dans les parathyroïdes normales, étaient à moitié vides. Les cellules avaient perdu leur disposition en travées régulières et se trouvaient réunies en amas au centre de chaque loge. Elles étaient formées d'un protoplasma granuleux à limites souvent peu précises et se confondant avec les corps cellulaires voisins ; le noyau se colorait bien. Ces lésions, quoique diffuses et se rencontrant dans tous les points de la glande, étaient parcellaires; certaines portions restaient complètement saines.

Dans un cas de diphtérie, nous avons retrouvé le même aspect, mais les lésions étaient plus discrètes.

Caractères particuliers à chaque infection. — La fréquence des lésions thyroïdiennes varie considérablement suivant l'infection qu'on envisage.

Dans la scarlatine, la thyroïde est presque constamment le siège de profondes modifications. Sur 13 glandes que nous avons examinées, 2 seulement nous ont paru à peu près normales; elles provenaient l'une d'un enfant de 16 mois, l'autre d'une femme de 30 ans ; encore est-il que, chez cette dernière malade, les parathyroïdes étaient profondément lésées.

La thyroïde résiste beaucoup mieux dans la rougeole. Elle n'était altérée que dans la moitié des cas que nous avons étudiés.

Notre cas de variole concerne une femme de 36 ans qui succomba à une forme confluente; la glande thyroïde était le siège de lésions très accentuées.

Enfin, nous avons trouvé, à des degrés divers, des altérations dans 6 cas de diphtérie, dans 1 cas de fièvre typhoïde, dans 1 cas de méningite cérébro-spinale et 1 cas de péritonite purulente à staphylocoque.

L'intensité des lésions ne semble pas en rapport avec la durée de l'évolution morbide ou la forme de l'infection. Dans la scarlatine, par exemple, les altérations étaient bien plus marquées chez un homme, qui fut emporté au septième jour, que chez un enfant de 8 ans qui, atteint secondairement d'une endocardite ulcéreuse à streptocoque, resta malade pendant 45 jours. Il en est de même dans la diphtérie : que le malade meure au milieu d'accidents aigus ou qu'il succombe à des phénomènes d'intoxication lente, la réaction thyroïdienne ne paraît pas modifiée.

Il ne semble pas non plus que l'état de la thyroïde soit influencé par les complications intercurrentes. Parmi nos 13 scarlatineux, 4 succombèrent à des complications streptococciques (coryza purulent, endocardite ulcéreuse, ramollissement aigu); les lésions ne présentaient rien de spécial.

L'interprétation est beaucoup plus délicate dans la rougeole. Cette infection n'a jamais entraîné la mort par elle-même; les malades qui ont succombé étaient tous des enfants emportés par une complication telle que broncho-pneumonie, plus rarement méningite, gangrène du pharynx, coryza purulent. N'ayant pas étudié de cas simple, il nous est difficile de discerner ce qui revient à la fièvre éruptive de ce qui appartient à la manifestation secondaire. C'est par la comparaison avec la scarlatine que l'on peut être tenté de rattacher les lésions à la rougeole plutôt qu'aux infections surajoutées.

Bien qu'elles présentent un grand nombre de caractères communs, les lésions qu'on peut observer dans les diverses infections varient quelque peu suivant la maladie qu'on envisage. Il nous faut donc indiquer brièvement les particularités que nous avons notées.

C'est, avons-nous dit, la scarlatine qui doit servir aux descriptions.

La congestion ne fait jamais défaut; mais, quelle que soit son intensité, elle n'aboutit pas à l'hémorragie. La paroi des vaisseaux participe parfois au processus; dans deux cas, nous avons trouvé de l'endartérite avec formation de thrombus. L'hypersécrétion de la matière colloïde constitue la modification la plus fréquente; deux fois, cette matière était altérée et privée de ses réactions colorantes habituelles.

Dans la rougeole, les lésions consistent surtout en congestion et suractivité fonctionnelle; elles sont d'ailleurs inconstantes et peu marquées.

Les altérations étaient, au contraire, très intenses dans le cas de variole. La thyroïde était hypertrophiée et fortement congestionnée; contrairement à ce qui avait lieu dans la scarlatine, il s'était produit de petites hémorragies parenchymateuses. En même temps, la sécrétion colloïde était augmentée et déviée de son type normal : elle était grenue et brunâtre.

Nous avons examiné 6 thyroïdes provenant de diphtériques. L'hypersécrétion glandulaire nous a paru moins intense que dans la scarlatine; deux fois seulement elle était bien marquée. Par contre, les vésicules contenaient de nombreuses cellules desquamées, et la matière colloïde se trouvait assez fréquemment altérée. Dans une des glandes nous avons trouvé un foyer d'hémorragie parenchymateuse.

Les autres infections ont provoqué des lésions analogues qui ne présentaient rien de bien spécial. Nous signalerons seulement une phlébite des veinules intra-glandulaires dans le cas de fièvre typhoïde.

Pathologie expérimentale. — Pour étudier le mécanisme et la signification des lésions constatées dans les infections humaines, nous avons fait avec M. Garnier un certain nombre de recherches expérimentales. Nous avons étudié la thyroïde d'animaux dont les uns ont été inoculés sous la peau ou dans les veines, les autres dans l'artère thyroïdienne. C'est dans ce dernier cas qu'on obtient les modifications les plus intéressantes.

Dans une première série de recherches nous avons utilisé des cultures de staphylocoque doré. Ce microbe a provoqué une thyroïdite diffuse. Mais tandis que les échantillons très virulents déterminaient surtout des lésions parenchymateuses, les échantillons atténués suscitaient des processus interstitiels. Dans le premier cas les vésicules ont toutes des dimensions à peu près semblables, la matière colloïde qu'elles renferment est pâle, les cellules épithéliales sont gonflées, leur protoplasma est uniformément coloré et, sur bien des points, les cellules semblent fusionnées en une masse unique. Le noyau est gonflé et souvent mal coloré. Les vaisseaux sont gorgés de sang, le stroma conjonctif est plus apparent qu'à l'état normal.

Si la culture est extrêmement virulente, les lésions sont destructives. Il y a mort de la cellule et la vésicule désorganisée laisse échapper sa matière colloïde qui va se collecter dans les espaces lymphatiques.

Utilise-t-on, au contraire, des cultures atténuées, les phénomènes réactionnels dominent : on trouve de l'artérite, quelques amas leucocytaires, au milieu desquels on voit des cellules épithéliales dégénérées. La lésion parenchymateuse était encore la lésion primitive, mais les réactions interstitielles ont pris le dessus.

En faisant les mêmes expériences avec le bacille d'Eberth, nous avons obtenu également diverses formes anatomiques, mais les lésions ont été plus diffuses.

A leur plus haut degré, elles se traduisent par le développement d'une thyroïdite hémorragique. Avec des cultures moins virulentes les lésions se bornent à des dégénérescences épithéliales, de la congestion des capillaires et de l'endartérite. Enfin, quand la survie est suffisamment longue, une sclérose se produit sous forme de bandes conjonctives qui divisent la glande en segments. Les vésicules semblent normales, mais leur charpente est fortement épaissie et la matière colloïde est abondamment répandue en dehors d'elle. En même temps, un certain degré d'endartérite et de péri-artérite amène par place l'oblitération ou la disparition des vaisseaux.

Dans un travail récent, Torri, utilisant une méthode de recherches analogue à la nôtre, a obtenu également des lésions en injectant du pneumocoque, du bacille d'Eberth ou du bacille charbonneux. Si les altérations obtenues par cet auteur étaient moins intenses que celles que nous avons décrites, c'est que ses cultures étaient moins actives. Nous avons reconnu, en effet, que l'étendue et la profondeur des lésions sont bien plus sous la dépendance de l'énergie du processus morbide que de sa persistance. On peut donc facilement, par l'injection de microbes dans les artères thyroïdiennes, reproduire toute la gamme des inflammations viscérales : en faisant varier la dose ou la virulence des cultures, on obtient soit la thyroïdite interstitielle, c'est-à-dire la thyroïdite hémorragique, la thyroïdite à réaction leucocytaire vive, et la sclérose, soit la thyroïdite parenchymateuse, c'est-à-dire la nécrose aiguë et la dégénérescence des cellules. Dans un cas, à la suite d'une injection de staphylocoque, nous avons vu la prolifération épithéliale aboutir au développement d'une néoplasie.

Ce qui fait l'intérêt de ces données expérimentales, c'est qu'on peut observer, chez l'homme, les mêmes types anatomo-pathologiques. La thyroïdite suppurée, signalée depuis longtemps, est aujourd'hui bien connue ; elle se développe au décours de différentes maladies infectieuses. La thyroïdite hémorragique est rare ; elle a été observée dans la variole par Liouville et par nous-même. Les autres formes peuvent se rencontrer dans les infections aiguës, bien qu'elles n'atteignent jamais la même intensité que dans les inflammations expérimentales. La sclérose thyroïdienne se voit dans les maladies chroniques, comme la tuberculose ; mais il est probable qu'elle doit se développer aussi au cours ou à la suite des infections les plus diverses, pour peu que le processus se prolonge. On conçoit ainsi la fréquence des troubles ou des affections attribuables à des lésions thyroïdiennes ; le myxœdème et le goitre exophtalmique, par exemple, peuvent parfois reconnaître pour cause une infection antérieure.

Quand les inoculations sont pratiquées à distance, la glande thyroïde est peu touchée. Chez les animaux qui ont reçu sous la peau ou dans les veines des cultures de staphylocoque, de bacille typhique ou de bacille charbonneux, nous n'avons pas décelé de lésion appréciable. Le streptocoque a provoqué une excitation de la sécrétion et a déterminé des modifications assez analogues à celles que nous avons décrites chez l'homme.

C'est la toxine diphtérique qui nous a fourni les résultats les plus intéressants. Son injection provoque, chez le cobaye, des altérations rappelant celles que révèle la pathologie humaine. La matière colloïde sort de ses alvéoles et se répand dans les lymphatiques : elle est parfois assez abondante pour masquer entièrement les vésicules ; dans les nappes qu'elle forme, on retrouve quelques cellules épithéliales. En d'autres points, les cellules sont desquamées et occu-

pent l'intérieur des vésicules. Les vaisseaux peuvent être atteints en même temps : dans un cas, nous avons trouvé un foyer d'endartérite.

La réaction revêt la même forme que chez l'homme, seulement elle est plus intense. Toute la matière colloïde est passée dans les vaisseaux, mais elle conserve ses caractères normaux : elle se colore comme d'habitude, un peu moins bien en certains points, mais la différence est légère. Il semble que l'évolution ait été trop rapide pour que la sécrétion glandulaire ait eu le temps de se modifier.

La toxine tétanique nous a donné des résultats un peu différents. Les lésions étaient moins marquées et consistaient surtout en une hypersécrétion modérée. Dans un cas, dont l'évolution fut plus lente que de coutume, la matière colloïde était grenue, jaunâtre, prenait mal les réactifs colorants; en un mot, elle présentait les modifications que nous avons signalées chez l'homme.

Quelle interprétation convient-il de donner aux diverses modifications du parenchyme glandulaire?

La pathologie expérimentale va encore nous permettre de répondre à cette question. Elle nous fournit le moyen de reproduire, en provoquant une suractivité de la glande, quelques-unes des modifications que nous avons trouvées chez l'homme et les animaux infectés : il suffit pour cela de soumettre des animaux à l'action de substances chimiques capables de stimuler les fonctions thyroïdiennes. Deux corps fournissent, à ce point de vue, d'excellents résultats : le nitrate de pilocarpine et l'iode. Le premier agit sur la thyroïde comme sur la plupart des autres organes : c'est un stimulant banal de l'activité glandulaire. Le second exerce une action plus élective, comme le faisaient prévoir les analyses chimiques du tissu thyroïdien et les résultats fournis par la thérapeutique.

Si l'on examine la thyroïde des animaux qu'on a maintenus pendant plusieurs jours sous l'influence du nitrate de pilocarpine ou de l'iode, on trouve les vésicules dilatées et on voit la matière colloïde, répandue dans les espaces lymphatiques, former des traînées convergeant vers les vaisseaux. La disposition vésiculaire peut même disparaître par places ; on ne trouve plus qu'un vaste amas de matière colloïde, dans laquelle on aperçoit des rangées de noyaux disposés irrégulièrement. Les cellules elles-mêmes ont changé d'aspect : beaucoup d'entre elles sont desquamées et remplissent la cavité de la vésicule; leur noyau se colore mal et présente des contours irréguliers.

Si on compare la thyroïde infectieuse à ces glandes hyperexcitées, on reconnaît que, dans les deux cas, le tableau est sensiblement le même : l'infection provoque un processus identique à celui que réalise la pilocarpine ou l'iode; elle amène un réveil de l'activité glandulaire qui se traduit par une hypersécrétion. La thyroïde, qui sommeillait, s'est réveillée et s'est mise à sécréter abondamment. C'est le premier degré. Quand le processus va plus loin, la matière colloïde se modifie. Contrairement à ce qui a lieu chez les animaux traités par la pilocarpine ou l'iode, elle subit la transformation granuleuse, la perte des réactions colorantes normales. La sécrétion n'est pas seulement augmentée, elle est déviée de son type habituel : elle a perdu ses propriétés fondamentales. A côté de l'hyperthyroïdation, il y a donc lieu de placer, dans certains cas, la dysthyroïdation, qui aboutit elle-même à la diminution et à la suppression de la fonction : l'évolution normale de la cellule thyroïdienne ne

se fait plus, les vésicules restent remplies de cellules claires, impropres au travail glandulaire.

Il existe donc, au cours des maladies infectieuses, des troubles sécrétoires plus ou moins profonds dans la thyroïde comme dans les autres glandes de l'économie. Après une période de suractivité, survient une diminution ou une altération des fonctions. De même que le foie sécrète alors des pigments anormaux, la thyroïde forme une matière colloïde atypique et particulière.

Si, le plus souvent, les lésions sont légères et doivent se réparer d'une façon suffisante pour permettre le rétablissement des fonctions, on conçoit qu'il n'en est pas toujours ainsi. Des altérations peuvent subsister qui, au bout d'un temps variable, de plusieurs années peut-être, ayant évolué pour leur propre compte, se traduiront par des troubles fonctionnels.

THYROÏDITE AIGUË (1)

Les inflammations thyroïdiennes semblent avoir été observées aux siècles derniers par Marc-Aurèle-Séverin (1643), Bonnet, Mauchart. Il s'agissait de foyers purulents développés dans des goitres. J.-L. Petit recueillit trois faits analogues. J.-P. Frank signale également la suppuration du goitre et rapporte qu'étant enfant il fut atteint de « thyréophyme aigu ». Un médecin ayant déclaré que la lésion était inopérable, la mère de Frank fit ouvrir l'abcès par le barbier du village; l'enfant guérit, mais conserva une fistule qui ne s'oblitéra qu'au bout de plusieurs années (2).

C'est à Lebert (3) que revient le mérite d'avoir publié, à partir de 1849, d'importants travaux sur la question; en 1862, il fit paraître une remarquable monographie qui renferme 50 observations.

Vers la même époque, Bauchet (4), dans un mémoire qui est devenu classique en France, réunit un certain nombre de documents intéressants.

Depuis lors, des faits ont été publiés qui ont achevé de fixer nos connaissances sur les symptômes et l'évolution des thyroïdites et nous ont fait connaître quelles sont les bactéries qui interviennent le plus souvent dans leur genèse. On trouvera un exposé de ces documents dans une série d'articles récents et notamment dans une excellente revue de Jeanselme (5).

Étiologie. — La thyroïdite est toujours le résultat d'une infection. Mais de nombreuses causes viennent souvent expliquer la localisation morbide : en tête se place l'influence d'un goitre antérieur. Jeanselme distingue très justement, à ce propos, la thyroïdite aiguë atteignant un organe jusque-là indemne, et la strumite aiguë, qui représente un processus développé secondairement dans une glande kystique. Lebert, Hoffmann, Liebermeister, Kocher sont d'accord pour mettre le goitre au premier rang des causes prédisposantes.

(1) Synonymes : *Cynanche thyreoida* (Ph. Fr. Walther) de κυνάγχη, esquinancie; *Angina thyreoidea* (Weitenweber); *Thyreophyma acutum* (J.-P. Franck). Ces expressions sont tombées en désuétude.

(2) J.-P. Frank. *Traité de méd. pratique* (trad. Goudareau), t. II, p. 179-180, Paris, 1842.

(3) Lebert. *Die Krankheiten der Schilddrüse und ihre Behandlung*, Breslau, 1862.

(4) Bauchet. De la thyroïdite (goitre aigu) et du goitre enflammé. *Gaz. hebd.*, Paris, 1857.

(5) Jeanselme. Thyroïdites et strumites infectieuses. *Gaz. des hôp.*, 2 février 1895. — Consulter encore : G. Marchant. Thyroïde. *Dict. de méd. et de chir. pratiques*, Paris, 1885. — A. Broca. Maladies du corps thyroïde. *Traité de chirurgie*, 2e éd., t. V, p. 447, 1898. — Ewald. Die acute Entzündung der Schilddrüse. *Nothnagel's sp. Pathologie und Therapie*, t. XXII, p. 55.

Sur les 50 observations relevées par Lebert, 22 concernent des goitreux.

Comme le goitre, la thyroïdite est plus fréquente dans le sexe féminin. Sur 18 observations réunies par Holger-Mygind, 7 seulement se rapportent à des hommes. Il est probable que la fréquence du goitre dans le sexe féminin explique cette prédominance : car, sur les 7 observations ci-dessus citées qui se rapportent à des hommes, il n'y a eu que trois chez des goitreux, et, sur les 11 observations concernant des femmes, il y en avait 8.

Bien qu'on puisse l'observer à tous les âges, que Demme parle d'une thyroïdite suppurée congénitale, c'est généralement à la période moyenne de l'existence qu'on observe cette affection, c'est-à-dire entre 20 et 40 ans. Les vieillards ne sont pas à l'abri, et Carron rapporte 4 observations chez des sujets ayant dépassé 60 ans. Mais il s'agit alors presque toujours de goitre enflammé.

Parmi les causes adjuvantes on cite le traumatisme, soit qu'une plaie ait atteint la glande, soit qu'une contusion se soit produite sur la région cervicale, notamment une strangulation. Il est également classique d'invoquer l'influence du froid, qui, d'après les anciens observateurs, suffirait à lui seul à provoquer l'inflammation de la glande.

Ce qui est peut-être plus spécial à la thyroïde, c'est que sa circulation se fait dans des conditions particulières qui peuvent favoriser l'infection. Nous avons déjà montré comment les efforts, les cris, le travail de l'accouchement provoquent des congestions veineuses qui ont été bien souvent incriminées dans l'étiologie du goitre et sont également invoquées pour expliquer le développement des inflammations aiguës. Enfin, peut-être par suite de conditions climatériques, peut-être sous l'influence des mêmes causes qui expliquent les épidémies de goitre aigu, on a pu observer des épidémies de thyroïdite. Telle est celle qui a sévi à Saint-Étienne en 1864 (Brisson) et celle plus récente qui, à Berne, a frappé une série d'enfants atteints de rougeole (Demme).

Dans certains cas fort rares, ces causes occasionnelles sont les seules que l'on trouve. La thyroïdite apparaît alors comme un accident primitif. Nous la considérons aujourd'hui comme la localisation unique d'un processus pyémique ; elle se produit par le même mécanisme que les autres suppurations internes et rentre dans le groupe des pyémies cryptogénétiques.

Presque toujours la thyroïdite est une lésion secondaire survenue au cours d'une infection. En première ligne, il faut citer la fièvre typhoïde. Il serait facile d'en réunir une centaine d'observations. Le pus trouvé dans la glande renferme le bacille d'Eberth à l'état de pureté (Colzi, Baatz, Kocher, Dupraz, Tavel, Schudmak et Vlachos, Bastarelli) ou associé à d'autres microbes, à des pyogènes (Chantemesse), au staphylocoque (Spirig), à un bacille non pathogène (Jeanselme). Peut-être certains cas comme celui de Griesinger relèvent-ils d'une pyémie secondaire. La pyémie est, en effet, la cause que l'on doit placer en seconde ligne: on a cité des thyroïdites, à la suite d'infections purulentes post-traumatiques ou post-opératoires, ou consécutives à diverses lésions suppurées. Mais c'est l'infection puerpérale qui représente ici la principale cause. L'agent pathogène est généralement le streptocoque. On peut en rapprocher certains cas de thyroïdite survenue à la suite d'endométrites de causes diverses.

Parmi les infections capables de produire les thyroïdites, nous indiquerons, sans y insister, les fièvres éruptives, scarlatine et rougeole (Demme), variole (Liouville), l'érysipèle (Oulmont, Zesas), la diphtérie (Brieger, Zwicke, Demme) et surtout le paludisme (Greco, Demme, Castellan, Charvot, etc.). La grippe

peut aussi provoquer la thyroïdite, comme l'ont montré Bar (de Nice) et Galliard; dans une observation de Duguet et de Saint-Germain, le pus renfermait le pneumocoque à l'état de pureté. Le même microbe a été trouvé par Gérard-Marchant et Morax, Tavel, Lion et Bensaude, Durante, dans des thyroïdites consécutives à la pneumonie.

L'inflammation de la thyroïde peut survenir encore à la suite d'infections plus ou moins bien déterminées et parfois fort bénignes. Une angine (Détrieux, Tavel), un coryza, de la bronchite (Albert et Lebert) ont pu provoquer l'inflammation thyroïdienne. Tavel, ayant examiné le pus dans deux cas de thyroïdite post-angineuse, trouva une fois le streptocoque : dans un deuxième cas le pus était stérile ; c'est également le streptocoque que Jeanselme et Navarro ont isolé dans un cas consécutif à une laryngo-trachéite.

Ce sont surtout les affections du tube digestif qui ont sous ce rapport la plus grande importance. Lebert avait déjà signalé l'influence de la diarrhée et Cruveilhier celle du choléra. Tavel ayant eu l'occasion d'observer 4 cas de thyroïdite en a profité pour entreprendre quelques recherches bactériologiques. Il a trouvé le colibacille dans un cas consécutif à une proctite; dans 3 cas développés à la suite de gastro-entérite, il a isolé 1 fois le pneumocoque, 2 fois 2 bacilles particuliers; l'un se rapproche du colibacille, l'autre en diffère en ce qu'il liquéfie la gélatine, mais avec une très grande lenteur.

Nous devons faire une mention particulière des thyroïdites rhumatismales et ourliennes. Elles ont pour caractère spécial de représenter des fluxions éphémères qui ne tendent jamais vers la suppuration. La thyroïdite ourlienne a été observée par Servier, Jourdan et par nous-même. La thyroïdite rhumatismale est plus fréquente, elle a été étudiée par Vulpian, Raymond, Mollière, Walther, Kocher, Zouiowitch. Elle survient au début ou à la fin de l'attaque de polyarthrite et rétrocède assez rapidement, surtout sous l'influence du salicylate de soude : elle ne dure pas plus de 2 à 4 jours. On peut en rapprocher une observation de Barlow concernant un érythème noueux.

Symptômes. — Les symptômes varient considérablement suivant la variété de thyroïdite qu'on observe.

Supposons, pour prendre l'exemple, sinon le plus fréquent, du moins le plus net : une infection primitive de la glande. Le début peut être aussi brusque et aussi bien caractérisé que dans une phlegmasie franche. Le malade est pris d'un frisson, suivi de fièvre, de malaise, de céphalée.

Bientôt une douleur, généralement accompagnée de dysphagie, appelle l'attention sur la région antérieure du cou. Profonde, continue, avec des exacerbations spontanées ou provoquées par la pression, cette douleur peut occuper toute la région thyroïdienne, ce qui est rare ; le plus souvent elle est localisée à un lobe, le droit dans la plupart des observations ; exceptionnellement elle correspond à l'isthme de la glande. La douleur augmente dans les mouvements ; l'extension est particulièrement pénible ; aussi, instinctivement, pour relâcher les muscles qui brident la glande enflammée, le malade porte-t-il la tête fléchie en avant, maintenant parfois le menton appuyé sur la main. Les mouvements de déglutition sont extrêmement pénibles. Enfin, certains malades se plaignent, dès le début, d'irradiations douloureuses, vers les oreilles et la nuque.

A la fin du premier jour ou au commencement du deuxième, la tuméfaction de la glande devient appréciable. Comme la douleur, elle est généralement

unilatérale ; quand elle occupe les deux lobes, ceux-ci font une saillie séparée par une dépression médiane. Plus rarement, c'est l'isthme qui est pris et qui provoque une tuméfaction au milieu de la région. En augmentant de volume, la thyroïde repousse les sterno-mastoïdiens dont les insertions inférieures se trouvent tendues et font sous la peau une saillie en forme de corde, tandis que le creux qui les sépare à la partie moyenne s'efface de plus en plus.

L'inspection fait ainsi facilement constater la déformation du cou, qui est encore plus manifeste, surtout au début, quand on regarde de profil. Elle permet de reconnaître en même temps, au moins dans certains cas, que la tumeur est unie au larynx dont elle suit les mouvements.

La palpation permet de bien déterminer le siège de la douleur et les caractères de la lésion. Elle montre que la tumeur adhère aux parties profondes et se déplace à chaque mouvement de déglutition. Au début, elle fera sentir une tuméfaction dure, légèrement élastique. Enfin, dans les cas où la tumeur est unilatérale, on peut se rendre compte, par ce procédé d'exploration, des déplacements que la trachée a subis.

Pour peu que la tuméfaction acquière un certain volume, des compressions vont se produire. C'est ce qui peut avoir lieu très rapidement : dans un cas, par exemple, la thyroïde acquit en 4 jours le volume du poing.

La compression des vaisseaux se traduit par une distension des veines superficielles, de la céphalée, des bourdonnements d'oreilles, des vertiges, parfois des épistaxis. Quand c'est la trachée qui est atteinte, le symptôme principal est la dyspnée, qui peut dépendre, pour une part, de la compression des pneumogastriques. Le malade sera tourmenté par une toux sèche, fréquente, s'accompagnant parfois d'une expectoration légèrement sanguinolente ou même de véritables hémoptysies. La voix est rauque, enrouée ; la parole est difficile ; parfois l'aphonie est absolue. La respiration devient pénible, sifflante, et la dyspnée continue est entrecoupée par des accès de suffocation qui sont parfois fort importants et ont pu provoquer la mort.

Soit qu'elle retentisse sur l'œsophage, soit qu'elle agisse sur les nerfs qui l'avoisinent, la tumeur thyroïdienne provoque des troubles de la déglutition. Le malade éprouve une sensation de corps étranger dans l'arrière-gorge ou une dysphagie pénible ; parfois des vomissements viennent compléter le tableau morbide.

L'irritation des nerfs des plexus cervical et brachial explique les irradiations douloureuses, les fourmillements dans les extrémités, la parésie des mains. Ce dernier symptôme serait souvent précoce et devrait être rattaché, d'après Singer, à un trouble fonctionnel de la glande elle-même.

Terminaisons. — La thyroïdite peut se terminer par résolution, par suppuration ou par gangrène.

Dans le premier cas, les phénomènes vont s'aggravant pendant deux ou trois jours ; puis ils restent stationnaires, caractérisés par une fièvre à rémissions matinales et un état sérieux, jusqu'au cinquième ou au sixième jour. A partir de ce moment, la glande, qui avait continué à s'accroître, diminue de volume ; les manifestations réactionnelles rétrocèdent rapidement et la tumeur thyroïdienne a disparu au bout de 15 à 20 jours.

Parfois, après une rémission passagère, se produit une recrudescence, puis la résolution reprend, mais n'est achevée qu'au bout de 5 à 6 semaines.

La rétrocession n'est pas toujours complète. Un noyau induré persistera pen-

dant deux ou trois mois ou même d'une façon définitive. Enfin, bien que le fait semble rare, la glande pourra conserver pendant le reste de la vie un volume supérieur à celui qu'elle avait auparavant (Bischoff et Tomkins).

Le deuxième mode de terminaison, la *suppuration*, s'observe dans 60 à 70 pour 100 des cas. C'est la terminaison à peu près constante quand il s'agit de strumite.

Comme dans tous les cas de ce genre, la suppuration est annoncée par des frissons, une élévation de la fièvre, un changement dans le caractère de la douleur qui devient plus lancinante. La peau, qui jusque-là avait conservé son aspect normal ou qui était simplement sillonnée par des veines plus apparentes que d'habitude, devient chaude et rouge et perd sa mobilité sur les parties profondes. La région cervicale se tuméfie et souvent de l'œdème s'étend à la région sus-sternale et même à la partie supérieure du thorax.

La fluctuation est tardive et toujours difficile à percevoir. C'est un signe trompeur, qui semble avoir beaucoup moins de valeur sémiologique que le changement de coloration et l'œdème de la région. Aussi, dès qu'on soupçonne la présence du pus, comme il est nécessaire d'opérer de bonne heure, fera-t-on bien de pratiquer une ponction exploratrice. Il faut se rappeler seulement que le pus est parfois fort épais et que, par conséquent, les résultats de la ponction, quand ils sont négatifs, ne sont pas absolument certains.

Quand il est abandonné à lui-même, l'abcès thyroïdien tend, le plus souvent, à s'ouvrir à la peau. Le tégument rougit, s'amincit, puis se produit une perforation qui donne issue à du pus franchement phlegmoneux, parfois à un liquide sanieux, fétide, sanguinolent ou mélangé de gaz.

Si le foyer est unique, la cicatrisation se fait rapidement. S'il existe plusieurs abcès, des ouvertures se produiront successivement et l'évolution se trouvera prolongée : parfois il restera, à la suite, des fistules qui pourront persister pendant des mois ou des années.

Dans certains cas assez rares, la suppuration envahit tout le tissu conjonctif et détache la glande. Quand l'ouverture se produit, des morceaux de tissu sont rejetés : dans un cas, la glande entière formait un vaste séquestre dans la poche purulente. Cette *thyroïdite disséquante* (Lebert) est particulièrement grave et peut se compliquer de fusées purulentes vers la face, le cou, les clavicules, les plèvres.

A un degré de plus, nous trouvons la *thyroïdite gangreneuse*, forme rare dont on n'a guère publié que 8 observations. L'état général devient rapidement grave. Des gaz se produisent sous la peau, l'ouverture du foyer donne issue à un pus infect entraînant au dehors des lambeaux de tissu sphacélé. Une vaste plaie se produit, au fond de laquelle on voit battre les vaisseaux carotidiens et même, comme cela eut lieu dans un cas, la crosse de l'aorte. Malgré la gravité de l'état général et l'étendue des délabrements, la guérison est possible. Lebert en cite 4 cas sur 7 observations.

Au lieu d'évoluer vers le tégument, la suppuration peut gagner les parties profondes. Le cartilage thyroïdien sera atteint et pourra être nécrosé. Dans un cas, une ouverture ayant permis l'élimination du séquestre, le malade guérit.

D'autres fois, la collection purulente pénétrera dans les voies respiratoires et provoquera une suffocation brusque. Le malade est pris de quintes de toux et expulse une certaine quantité de pus. Cette évolution n'est pas fatalement mortelle, comme le démontrent 5 cas rapportés par Riberi.

L'ouverture peut encore se faire dans l'œsophage : le pus sera rejeté par des vomissements; ou bien la collection s'ouvre dans le médiastin antérieur, ou dans la plèvre : ces deux modes de terminaison ont été constamment mortels. Dans une observation de Lejars, la carotide et la jugulaire interne furent ulcérées et le malade succomba à une hémorragie foudroyante.

Formes cliniques. — D'après la marche du processus, on peut diviser les thyroïdites en conjonctive, phlegmoneuse, disséquante, gangreneuse; d'après leur étiologie, en primitive et secondaire. Quelques auteurs ajoutent une thyroïdite latente : la lésion, alors même qu'elle aboutit à la suppuration, passe inaperçue par suite de la prostration et de l'adynamie du sujet chez lequel elle se développe à titre de manifestation ultime.

La thyroïdite secondaire est, avons-nous dit, beaucoup plus importante que la thyroïdite idiopathique et ses caractères varient considérablement suivant les cas qu'on envisage.

Nous signalerons d'abord la *thyroïdite rhumatismale* qui peut se développer à toutes les périodes de l'évolution du rhumatisme articulaire aigu. Comme les autres manifestations de même nature, celle-ci ne suppure jamais. Elle est essentiellement caractérisée par une congestion mobile et fugace, se développant souvent avec une grande rapidité, en quelques heures, et disparaissant de même. En général, cette localisation morbide est très douloureuse, et force le malade à tenir la tête fléchie en avant. L'évolution est rapide. Les accidents ne durent que de 2 à 4 jours. Mais ils peuvent récidiver ou alterner avec d'autres manifestations : une orchite dans une observation d'Eulenburg. Dans certains cas, après la disparition des accidents, le cou est resté plus volumineux qu'auparavant.

La *thyroïdite ourlienne* mérite d'être rapprochée de la rhumatismale, car elle reste aussi à l'état fluxionnaire. Elle paraît d'ailleurs fort rare; elle a été observée par Servier et par nous-même. Chez notre malade la tuméfaction fut bilatérale, mais peu marquée; elle ne dura que deux jours. Jourdan a rapporté un fait d'ailleurs assez complexe où l'hypertrophie thyroïdienne atteignit le volume du poing et, au bout de deux mois, était encore perceptible.

Les quelques observations publiées de *thyroïdite grippale* tendent à prouver que cette forme ne suppure pas. Dans l'observation de Galliard le lobe droit atteignit le volume d'un œuf de poule : le lobe gauche était seulement douloureux. Bien que la peau fût rouge et tendue, les phénomènes rétrocédèrent rapidement à partir du sixième jour. Ce qui donne un intérêt particulier à cette observation, c'est qu'à la suite de cette fluxion thyroïdienne, le malade éprouva quelques vertiges et des palpitations et conserva un certain degré de tachycardie; par moments les pulsations montaient à 120. Bien qu'il n'y eût pas d'autres symptômes de goitre exophtalmique cette accélération insolite du pouls semble bien indiquer un trouble persistant de la fonction thyroïdienne.

La *thyroïdite paludéenne* peut alterner avec d'autres localisations viscérales et, comme elles, ne suppure pas. Nous ne ferons d'exception que pour les goitreux : le paludisme peut être une cause de strumite suppurée (Zesas).

Parmi les thyroïdites secondaires, la plus fréquente est celle qui survient dans la *fièvre typhoïde*. Kocher en cite un cas développé au troisième jour de la maladie, Jeanselme en a observé un exemple au deuxième septénaire. Mais c'est presque toujours au début de la convalescence que survient cette complication.

Deux observations de Tavel tendent à démontrer que la thyroïdite peut représenter la localisation unique d'une infection à bacille d'Eberth.

Quand elle survient à la période d'état, la thyroïdite passe parfois inaperçue, en tout cas son début est insidieux. Quand elle survient à la convalescence, elle est annoncée par une recrudescence ou une reprise de la fièvre et par une hyperleucocytose qui remplace l'hypoleucocytose antérieure (Schudnak et Vlachos). La suppuration est fréquente : elle est notée 6 fois sur 15. En général, l'évolution est favorable et la guérison est obtenue rapidement.

Benoit[1] a eu l'occasion d'observer un cas qui diffère de la forme classique, mais présente, au point de vue doctrinal, un intérêt considérable. Un jeune homme prédisposé peut-être par son hérédité, sa grand-mère et sa tante étaient atteintes de goitre, vit à la convalescence d'une fièvre typhoïde se produire une tumeur thyroïdienne, souple et indolente : en même temps apparurent divers symptômes basedowiens indiquant une hyperthyroïdation consécutive à l'infection typhoïde.

C'est aussi après la fin de son évolution, c'est-à-dire après la défervescence, que la *pneumonie* provoque la thyroïdite. La lésion est remarquable par son peu de tendance à l'ouverture spontanée. Quand on pratique une incision, on voit s'écouler un pus épais, visqueux, riche en fibrine. La cicatrisation se fait très rapidement.

Les *thyroïdites pyémiques* sont évidemment beaucoup plus graves et les foyers de suppuration au lieu d'être uniques et bien collectés, comme dans les cas précédents, sont multiples et diffus. Cependant la guérison est possible. Bach l'a observée dans une infection légère consécutive à une saignée du bras, Chantreuil dans une fièvre puerpérale bénigne.

Nous avons dit à plusieurs reprises que l'existence antérieure d'un goitre favorise considérablement la transformation purulente de la lésion. Cependant, même dans ce cas, la résolution est possible, mais elle est rare. La suppuration se fait parfois avec une très grande rapidité, c'est ce qui a lieu surtout quand elle envahit une cavité kystique. Dans certains cas, le malade a tiré un bénéfice de sa strumite : le retrait cicatriciel est un des modes de guérison du goitre.

Anatomie pathologique. — La description que nous avons donnée en étudiant les symptômes des thyroïdites nous permettra d'être bref sur l'anatomie pathologique. Dans la plupart des cas, on s'est contenté de faire un examen macroscopique qui fournit peu de renseignements en plus de ceux que révèle l'observation clinique. Lebert a eu l'occasion d'étudier deux thyroïdites non suppurées. Le tissu fortement congestionné était d'un rouge foncé et ponctué de petites hémorragies ; l'examen microscopique montra une dégénérescence pigmentaire des cellules. Luigi Porta insiste également sur la congestion des capillaires et la distension des veines. La capsule est épaissie et des exsudats infiltrent le tissu interstitiel.

La suppuration occupe le plus souvent les travées conjonctives. Suivant les cas, elle se présente sous l'aspect de petits abcès miliaires, c'est ce qui a lieu dans la pyémie, ou se collecte en un ou deux foyers; parfois enfin elle revêt la forme disséquante ou gangreneuse que nous avons déjà décrite. Dans quelques cas, d'ailleurs exceptionnels, le pus se transforme en une masse solide.

[1] F. Benoit. Syndrome de Basedow post-typhoïdique. *Arch. de neurol.*, octobre 1900.

Nous avons déjà signalé la compression et les lésions des organes voisins. Dans ces cas de Laure, la trachée devenue triangulaire par la compression pouvait à peine admettre une plume d'oie.

Diagnostic et traitement. — Le diagnostic des thyroïdites est généralement assez facile.

La congestion de la glande évolue sans fièvre et sans s'accompagner, dans la plupart des cas, de manifestations bien graves. Même, quand des phénomènes de compression se produisent, les réactions inflammatoires font défaut.

Il faudrait un examen bien superficiel pour confondre longtemps la thyroïdite aiguë avec une angine ou une adénite cervicale. Les phlegmons du cou se reconnaissent à ce que la tuméfaction est plus superficielle et plus large. Il est plus difficile de distinguer les laryngo-chondrites ; dans un cas publié par Gaucher, au lieu de la thyroïdite qu'on avait diagnostiquée, on trouva une nécrose partielle du cartilage thyroïde.

Enfin l'erreur a pu être commise, même par des chirurgiens comme Billroth, entre une thyroïdite et un sarcome.

Le traitement devra être, dans certains cas, étiologique. On donnera le salicylate de soude dans la thyroïdite rhumatismale, la quinine dans la thyroïdite paludéenne.

Pour arrêter la marche de l'affection, on conseille de prescrire au début un purgatif et de faire, au moyen de sangsues, une déplétion locale. Les pommades résolutives, comme l'onguent napolitain belladoné, les applications de compresses très chaudes pourront être utilisées. Enfin si la suppuration se produit, il faudra pratiquer une incision précoce, drainer et recouvrir d'un pansement antiseptique. Dans la plupart des cas, la cicatrisation s'est faite rapidement.

TUBERCULOSE DE LA GLANDE THYROÏDE

Les infections aiguës n'ont pas le monopole de provoquer des lésions de la thyroïde : les processus chroniques retentissent également sur cette glande, comme le démontre l'étude de la tuberculose.

La glande thyroïde peut présenter, dans la tuberculose, deux ordres de lésions. Tantôt, elle est envahie par des bacilles qui s'y localisent et y suscitent le développement de granulations spécifiques; tantôt, elle est imprégnée par des toxines dont l'influence nocive se traduit par le développement d'une sclérose. Les tubercules thyroïdiens sont rares. La sclérose, au contraire, ne fait jamais défaut, au moins quand le processus a duré un certain temps. Aussi les thyroïdes qui renferment des tubercules sont-elles presque toujours sclérosées. Mais, pour la commodité de la description, nous envisagerons séparément les deux ordres de manifestations et nous étudierons successivement le tubercule thyroïdien et la sclérose thyroïdienne des tuberculeux.

Tubercule thyroïdien. — La tuberculose de la glande thyroïde a longtemps passé inaperçue. Rokitansky, en 1861, en niait l'existence. C'est que, jusqu'à ce moment, la pathologie de la thyroïde se réduisait à l'histoire du goitre ; on s'était donc préoccupé des relations qui peuvent exister entre cette affection et la tuberculose. Hamburger [1], en 1853, était arrivé à conclure qu'il n'y a pas d'antago-

[1] Hamburger. Sur les rapports du goitre et de la tuberculose. *Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde.* (Anal. *Gaz. méd. de Paris*, 1853, p. 840.)

nisme entre les deux maladies et que les goitreux peuvent être atteints de tuberculose pulmonaire, mais qu'ils ne deviennent pas phtisiques.

La première observation de tuberculose thyroïdienne appartient, semble-t-il, à Lebert (1), qui trouva des granulations miliaires dans la thyroïde d'une femme de 25 ans, morte de granulie à forme typhoïde. Virchow (2) rapporte un cas analogue et relate une observation de tubercule caséeux. Des faits semblables furent publiés par Chiari, Weigert, Demme. Dans un important mémoire sur le goitre, Wölfler (3) réunit les cas antérieurs et y ajouta quelques observations personnelles. Puis vinrent les travaux de Cornil et Ranvier (4) qui ont étudié l'histogenèse du tubercule dans la thyroïde, de E. Frænkel (5), de Bruns (6), de Rolleston (7).

Si l'on en croit les statistiques qui ont été publiées, la tuberculose thyroïdienne serait assez fréquente.

Chiari a examiné la glande thyroïde de 100 tuberculeux; 96 étaient des phtisiques vulgaires : 4 furent trouvés porteurs de tubercules thyroïdiens; les 4 autres étaient atteints de tuberculose aiguë : chez 5 d'entre eux la thyroïde renfermait des granulations. Weigert (8), examinant 11 cas de granulie, a constamment trouvé des tubercules dans la thyroïde. E. Frænkel, dans 50 autopsies de phtisiques, a vu 6 fois la thyroïde infectée. Enfin Vœlcker (9) rapporte 5 cas de tuberculose miliaire chez des enfants; chaque fois la thyroïde était envahie.

Les recherches que nous avons faites avec M. Garnier (10) nous donnent une proportion de tubercules thyroïdiens sensiblement inférieure. Dans 5 cas de tuberculose miliaire aiguë, l'examen histologique de la thyroïde ne nous a montré qu'une seule fois des granulations; chez 11 tuberculeux chroniques, nous avons vu la thyroïde indemne, même à l'examen microscopique; enfin dans un cas où il s'agissait d'une granulie greffée sur une tuberculose chronique, pulmonaire et pharyngée, nous avons rencontré dans la thyroïde à la fois des tubercules fibreux, un abcès tuberculeux et des granulations grises. Nous avons ainsi au total 2 cas de tuberculose thyroïdienne sur 16 examens. Dans un travail récent, Pinoy dit avoir examiné les glandes thyroïdes de 20 tuberculeux et avoir trouvé 4 fois des tubercules (11).

Les sujets chez lesquels on rencontre la tuberculose thyroïdienne, sont en général jeunes; la femme observée par Lebert avait 25 ans; la malade de Rolleston 25 ans; une de nos malades avait 54 ans, l'autre était un enfant de 1 an. Pourtant dans les cas de tuberculose miliaire aiguë, les sujets peuvent être assez âgés; Weigert a rencontré des granulations chez des individus ayant 53,

(1) Lebert. *Die Krankheiten der Schilddrüse und ihre Behandlung*, 1862, p. 264 (cité par Bruns).
(2) Virchow. *Pathologie des tumeurs* (trad. française d'Aronssohn), t. III, p. 125 et 256 (note).
(3) Wölfler. Ueber die Entwicklung und den Bau des Kropfes. *Archiv für klinische Chirurgie*, 1883, XXIX, p. 826.
(4) Cornil et Ranvier. *Manuel d'histol. pathol.*, 1re éd., 1869, p. 205; 2e éd., 1881, t. I, p. 240.
(5) E. Frænkel. Ueber Schilddrüsentuberculose. *Virchow's Archiv*, 1886, CIV, p. 58.
(6) Bruns. Struma tuberculosa. *Beitrage zur kl. Chirurgie*, 1893, X, p. 1.
(7) Rolleston. Tubercule caséeux dans la glande thyroïde; abcès tuberculeux ouvert dans l'œsophage. *Transactions of the pathological society of London*, 1897, vol. XLVIII, p. 197.
(8) Weigert. Zur Lehre von der Tuberculose und von verwandten Erkrankungen. *Virchow's Archiv*, vol. LXXVII, p. 269, 1879.
(9) Voelcker. *Transactions of the pathological society of London*, vol. XLII (cité par Rolleston).
(10) Roger et Garnier. Sclérose du corps thyroïde chez les tuberc. *Soc. de biol.*, 30 juillet 1898, — Des lésions de la glande thyroïde dans la tuberculose. *Arch. gén. de méd.*, avril 1900.
(11) Pinoy. Sur la tuberculose du corps thyroïde. *XIIIe Congrès de méd. Section d'anat. path.*, p. 303, Paris, 1900.

56 et 60 ans. Les enfants sont fréquemment atteints; Virchow cite le cas d'un enfant de 8 mois; les 3 malades de Vœlcker étaient des enfants : le malade de Perry [1] avait 10 ans.

Le sexe n'a pas une grande importance; pourtant les femmes semblent être en majorité; nos deux malades appartenaient au sexe féminin; sur 7 autres observations avec désignation de sexe, 4 fois il s'agissait de femmes.

La tuberculose de la thyroïde peut-elle être primitive? Deux observations tendraient à le prouver. Weigert a observé un malade mort de granulie, qui était porteur de noyaux caséeux dans le lobe gauche de sa glande thyroïde; une veine thyroïdienne avoisinante présentait deux noyaux tuberculeux, mais la lumière du vaisseau était restée complètement libre. Plus récemment, M. Schwartz [2] a rapporté une observation d'abcès tuberculeux de la thyroïde chez un homme de 50 ans qui ne présentait aucune autre manifestation tuberculeuse; le pus de cet abcès inoculé à des cobayes les rendit tuberculeux; le malade guérit après incision et drainage de la cavité. Ce sont là des faits exceptionnels; le plus souvent la tuberculose de la thyroïde est secondaire, et le foyer primitif peut se trouver dans un point plus ou moins éloigné de l'économie. La propagation de l'infection tuberculeuse à la thyroïde se fait alors, soit par la circulation, ce qui est le cas habituel, soit par contiguïté. Virchow a vu un tubercule ramolli développé dans la thyroïde au contact d'un ganglion tuberculeux. Dans une curieuse observation de MM. Grasset et Estor [3], la lésion thyroïdienne semblait consécutive à un mal de Pott cervical; l'infection de la glande s'était faite probablement par l'intermédiaire de la chaîne ganglionnaire placée à l'extrémité inférieure de la tumeur vertébrale et avait ainsi gagné le lobe gauche de la thyroïde; il n'existait que quelques rares noyaux tuberculeux dans les poumons.

En général, la tuberculose thyroïdienne se rencontre soit chez des phtisiques vulgaires, soit, et le plus souvent, chez des malades ayant succombé à la granulie. Dans les deux cas, le bacille a dû suivre la voie de la circulation pour atteindre la glande, et donner lieu au développement des diverses formes de la tuberculose.

On peut voir, en effet, au niveau de la thyroïde, les différents aspects qu'affectent d'habitude les lésions tuberculeuses, depuis les grosses masses caséeuses ramollies jusqu'aux granulations microscopiques. Il est donc nécessaire de décrire un certain nombre de formes anatomiques : les unes, s'accompagnant de symptômes cliniques, attirent l'attention sur la glande; les autres, au contraire, ne sont reconnues qu'à l'autopsie, ou même qu'à l'examen histologique. Ces formes sont au nombre de quatre.

Dans certains cas, les produits tuberculeux abondants amènent un gonflement marqué de la thyroïde; on a alors affaire à un véritable *goitre tuberculeux* : c'est la forme chirurgicale de l'affection. Cliniquement, on reconnaît le gonflement du cou qui inquiète le malade et attire l'attention du médecin; parfois le développement de la glande peut arriver à comprimer les organes voisins. M. Barth [4]

(1) PERRY. *Transactions of the pathological society of London*, vol. XLII, p. 298 (cité par Rolleston).

(2) SCHWARTZ. Abcès tuberculeux du corps thyroïde. *Arch. de laryngol.*, 1894, t. VII, p. 320.

(3) GRASSET et ESTOR. Myélite cervicale faussement attribuée à un traumatisme périphérique et produite en réalité par un mal de Pott méconnu. Pas de pachyméningite; névrite radiculaire; thyroïdite tuberculeuse. *Revue de méd.*, 1887, p. 113.

(4) BARTH. Un cas de thyroïdite caséeuse affectant la forme du goitre suffocant. *France méd.*, 1884, t. I, p. 549.

a rapporté un cas de thyroïdite caséeuse ayant aplati la trachée, et entraîné la mort par asphyxie progressive; malheureusement le diagnostic de la nature de cette thyroïdite est resté hésitant; malgré l'examen histologique pratiqué par M. Gombault, il a été impossible de déterminer s'il s'agissait de syphilis ou de la tuberculose; le bacille de Koch avait été recherché sans succès.

D'autres cas de goitre tuberculeux ont été rapportés, qui ne laissent aucun doute : telle est l'observation de Bruns; la trachée était comprimée, et l'extirpation de la tumeur devint nécessaire. Tel aussi le cas de M. Schwartz; la compression portait sur le récurrent droit qui était paralysé, et sur le sympathique dont l'altération se traduisait par de l'inégalité pupillaire. Nous pouvons citer encore les faits de E. Frænkel et de J. Gerber [1]; dans cette dernière observation la thyroïde avait atteint en deux mois le volume d'un œuf de poule.

Si l'on en juge d'après le nombre de cas publiés, cette forme de tuberculose thyroïdienne est rare. Elle se caractérise anatomiquement par le développement de gros tubercules solitaires qui peuvent rester à l'état cru ou se ramollir et former de véritables abcès tuberculeux nécessitant parfois la ponction comme dans le cas de M. Schwartz.

On peut rapprocher de ces faits l'affection décrite par Dumolard sous le nom de thyroïdite folliculaire. C'est une affection à marche subaiguë, caractérisée par des poussées successives suivies d'ouvertures fistuleuses. La nature tuberculeuse de ces lésions, sans être démontrée, semble probable.

Dans une deuxième forme, la glande renferme aussi des masses caséeuses, mais elle n'est pas suffisamment augmentée de volume pour comprimer les organes voisins. Dans un cas de Virchow la thyroïde présentait des tubercules ramollis du volume d'une cerise. Chez le malade de Grasset et Estor, le lobe gauche était deux fois plus développé que normalement, bosselé, dur, et présentait sur ses faces antérieure et supérieure une série de petites tumeurs de la grosseur d'une lentille, rattachées à la glande par un pédicule. Chiari rapporte quatre exemples de cette forme anatomique. Dans le cas de Rolleston, outre les masses caséeuses que l'on voyait à la coupe de la glande, il y avait un abcès situé dans le lobe gauche et ouvert dans l'œsophage par deux orifices, l'un de la largeur d'une pièce de 6 pence, l'autre plus petit et admettant seulement un stylet. Enfin, chez une malade que nous avons observée et qui succomba à une granulie greffée sur une tuberculose chronique, nous avons trouvé dans la pyramide de Lalouette un petit abcès tuberculeux qui était resté latent jusqu'à l'autopsie.

La troisième forme correspond à la tuberculose miliaire de la glande thyroïde. A l'œil nu, on voit des granulations tuberculeuses disséminées à la surface et dans l'intérieur du parenchyme; ces granulations, en général jaunâtres, tranchent sur le reste du tissu et se reconnaissent assez facilement; elles sont plus ou moins nombreuses suivant les cas, et atteignent le volume d'un grain de millet. Cette forme a été surtout décrite par E. Frænkel; les observations de Berry, Perry, Vœlcker et une observation de Virchow s'y rattachent. Notre malade adulte présentait, outre l'abcès tuberculeux de la pyramide, des granulations jaunâtres disséminées à la partie supérieure du lobe gauche et dans le lobe droit.

Parfois enfin l'existence de granulations n'est reconnaissable qu'au microscope. La glande ne semble pas modifiée macroscopiquement; elle n'est pas augmentée

(1) Julius Gerber. Thyroïdite tuberculeuse aiguë. *Königl. Gesellschaft der Arzte in Buda-Pesth*, 16 mai 1896 (in *Wiener medicinische Presse*, 8 août 1896, col. 1054).

de volume et ne paraît pas altérée. Il est donc indispensable, avant d'affirmer l'absence de granulations thyroïdiennes, d'avoir pratiqué un examen histologique.

Il est bien évident que plusieurs de ces formes anatomiques peuvent coexister chez un même sujet; ce fut le cas de la malade dont nous avons déjà parlé : elle présentait à la fois un abcès tuberculeux de la pyramide de Lalouette, des tubercules fibreux à la partie supérieure du lobe gauche, des granulations miliaires dans les deux lobes; enfin l'examen histologique nous fit découvrir des tubercules jeunes, microscopiques.

L'aspect des tubercules thyroïdiens, dans les deux cas que nous avons eu l'occasion d'étudier, ne correspond pas aux descriptions données par les auteurs. Presque tous les histologistes ont insisté sur la présence et l'abondance des cellules géantes. Ces éléments font défaut dans nos préparations. Ce qu'on voit, c'est, à la partie centrale, une masse vitreuse ou caséeuse, tranchant sur le reste du tissu par son aspect homogène. Séparée quelquefois par une bande claire, elle est limitée par des cellules épithélioïdes entremêlées, dans la partie périphérique, à des cellules rondes. On peut ainsi décrire au tubercule thyroïdien trois zones : la zone centrale ou caséeuse, la zone moyenne ou épithélioïde, la zone externe ou leucocytaire.

Autour du tubercule le tissu thyroïdien est profondément lésé. La place des vésicules est indiquée par les cellules glandulaires qui sont encore groupées sous forme de cercles ou d'ellipses, mais sont mal colorées. La cavité des vésicules, au lieu d'être remplie par la matière colloïde, contient quelques fibrilles englobant des cellules épithéliales. Entre les vésicules, se voit un tissu fibreux, beaucoup plus abondant que normalement et renfermant de nombreuses cellules fixes, proliférées.

Si, le plus souvent, les tubercules thyroïdiens subissent une transformation caséeuse, il est des cas où la granulation évolue vers le type fibreux. Nous avons rencontré un bel exemple de ce processus chez la malade dont nous avons déjà parlé. La partie supérieure du lobe gauche était occupée presque entièrement par une masse fibreuse, au niveau de laquelle il ne restait plus que quelques vestiges de lobules thyroïdiens.

La plupart des auteurs qui ont décrit des tubercules thyroïdiens ne sont pas parvenus à y colorer le bacille de Koch. Nous n'avons pas réussi davantage sur les coupes provenant de l'enfant. Mais, dans le deuxième cas, celui qui se rapporte à la femme adulte, nous avons vu un grand nombre de bacilles : ils se trouvaient à la périphérie de la masse caséeuse, en plein tissu nécrobiosé, et un peu plus en dehors au milieu des cellules épithélioïdes. Nous en avons même coloré, loin des tubercules, dans les bandes conjonctives qui sillonnaient le tissu.

Tubercule thyroïdien expérimental. — En injectant des cultures tuberculeuses par l'artère thyroïdienne, nous sommes parvenus à reproduire des granulations chez les animaux, du moins chez le lapin. Chez le cobaye, qui est beaucoup plus sensible, nous avons obtenu des lésions diffuses, mais pas de réaction en foyer. Cependant, avec des cultures probablement moins virulentes, le résultat peut être différent et des tubercules peuvent se produire, comme le démontre une expérience de Pinoy.

Le tubercule expérimental est constitué sur le même type que le tubercule humain. Mais les diverses zones sont mieux séparées les unes des autres.

En nous permettant de suivre jour par jour l'évolution des nodules, l'expérimentation nous fait saisir le mode de formation de la lésion.

Le premier effet du bacille ou de sa toxine est de provoquer une dégéné-

rescence des cellules. Comme toujours, les éléments les plus hautement différenciés sont les moins résistants : c'est donc l'épithélium vésiculaire qui est atteint tout d'abord. Si le processus est très intense, c'est-à-dire si les bacilles sont très virulents ou s'ils sont injectés en grand nombre ou, ce qui revient au même, si l'organisme est peu résistant, comme c'est le cas pour le cobaye, la réaction est nulle ou peu marquée. Si l'action est moins énergique ou la résistance plus grande, une réaction se produit. Or deux cas différents doivent être envisagés. Tantôt, l'imprégnation de l'organisme est diffuse, il s'agit de toxines formées dans un autre point et amenées par la circulation dans la thyroïde : la réaction sera elle-même diffuse et aboutira à la production des lésions seléreuses dont il nous reste à faire l'étude. Tantôt, au contraire, les bacilles ont pénétré dans la glande; s'ils sont parfois disséminés dans le tissu, ils prédominent en certains points. Ce sont ces colonies bactériennes qui donneront naissance à la plus grande quantité de toxines, provoqueront les lésions dégénératives les plus intenses et deviendront, par suite, l'objectif principal des réactions défensives : dès lors, la granulation tuberculeuse se constitue. Si on rapproche les faits cliniques et expérimentaux, on finit par reconnaître que les éléments du tubercule proviennent des cellules migratrices. Les cellules du tissu peuvent bien entrer en prolifération et se multiplier au point de remplir les vésicules. Mais elles n'ont plus leurs caractères et leurs propriétés physiologiques ; elles sont tuméfiées, leur protoplasma perd ses affinités tinctoriales et le noyau se réduit à quelques grains encore colorés. Ainsi modifiées, les cellules épithéliales ressemblent assez aux cellules épithélioïdes qui entourent la masse caséeuse; elles s'en distinguent par des contours plus irréguliers, un protoplasma plus homogène, un noyau plus périphérique.

Sclérose thyroïdienne des tuberculeux. — En face des tubercules thyroïdiens, il convient d'étudier une autre lésion beaucoup plus fréquente, la sclérose thyroïdienne des tuberculeux. Cette altération est, pour ainsi dire, constante, au moins dans les cas à marche chronique : sur 12 thyroïdes de phtisiques examinées à ce point de vue, avec l'aide de M. Garnier, 11 en étaient atteintes. Pinoy a également observé la sclérose dans les deux thyroïdes tuberculeuses qu'il a examinées. Charrin et Nathan Lerrier en admettent l'existence chez les nouveau-nés issus de mères tuberculeuses. Le seul cas où la sclérose faisait défaut concerne une femme affectée d'un goitre d'origine inconnue, n'ayant donné lieu pendant la vie à aucun trouble. La thyroïde pesait 90 grammes, c'est-à-dire trois fois plus qu'à l'état normal; au microscope, les vésicules se montraient distendues par la matière colloïde ; les cellules épithéliales étaient aplaties; mais on ne voyait ni granulation ni sclérose. Ainsi l'existence d'une ancienne lésion goitreuse, loin de représenter un point d'appel pour les manifestations morbides, semblait au contraire avoir préservé la glande des altérations que la tuberculose y suscite.

Il est difficile actuellement de déterminer quels sont, parmi les symptômes que présentent les phtisiques, ceux qui dépendent de la sclérose thyroïdienne. Tout au plus peut-on se demander si la tachycardie, cette manifestation si fréquente et souvent si précoce de la tuberculose pulmonaire, n'est pas due à une excitation de la glande, à une suractivité qui précéderait la destruction du tissu et la sclérose. Deux observations, rapportées l'une par MM. Gilbert et Castaigne [1],

[1] GILBERT et CASTAIGNE. Infection thyroïdienne et goitre exophtalmique. *Soc. de biol.*, 3 juin 1899, p. 465.

l'autre par M. Breton[1] nous paraissent, à ce point de vue, fort intéressantes.

Dans le cas de Gilbert et Castaigne, il s'agissait d'une femme de 42 ans, diabétique et tuberculeuse, qui présentait tous les signes du goitre exophtalmique. A l'autopsie, on constate que le corps thyroïde, qui pesait 140 grammes, était atteint d'une sclérose hypertrophique diffuse et renfermait des follicules tuberculeux microscopiques. L'inoculation du tissu thyroïdien à des cobayes provoqua le développement d'une tuberculose expérimentale. Bien que la présence de granulations et de bacilles éloigne ce fait de ceux que nous étudions actuellement, il semble probable qu'il s'est agi d'un goitre exophtalmique ayant eu pour point de départ la toxi-infection tuberculeuse. Les symptômes étaient sous la dépendance de la suractivité pathologique que l'infection avait provoquée.

L'observation de Breton fait la contre-partie de la précédente. Elle concerne une jeune fille présentant le tableau complet de la maladie de Basedow; or, la plupart des troubles, exophtalmie, tremblement, saillie du corps thyroïde, s'amendèrent à mesure que des signes non douteux de tuberculose pulmonaire se développaient au sommet droit; la tachycardie persista, mais les violentes crises paroxystiques dont la malade souffrait auparavant ne se renouvelèrent plus. Si vraiment l'hyperthyroïdation engendre et explique les principaux symptômes du goitre exophtalmique, on conçoit que les troubles aient rétrocédé dès que la tuberculose a eu provoqué de la sclérose thyroïdienne.

Jusqu'ici ces observations sont les seules dans lesquelles on puisse attribuer à une sclérose tuberculeuse de la thyroïde certains symptômes observés pendant la vie. Peut-être arrivera-t-on, plus tard, à tracer l'histoire clinique de la sclérose thyroïdienne des tuberculeux ou tout au moins à lui rattacher quelques troubles. C'est ainsi que nous serions tenté d'expliquer l'embonpoint, souvent exagéré, des sujets guéris de tuberculose par une insuffisance fonctionnelle liée à la sclérose de la glande.

Les recherches de M. Gautier et de son élève Bourcet établissent que, dans la tuberculose, l'arsenic et l'iode contenus dans le thyroïde diminuent et, parfois, disparaissent. M. Gautier rattache à cette modification chimique l'altération de la peau, notamment sa pigmentation et les troubles menstruels. C'est en suppléant à l'insuffisance thyroïdienne que le cacodylate de soude, surtout quand on l'associe à de faibles quantités d'iode, ferait cesser ces désordres.

C'est surtout au point de vue anatomique que la sclérose thyroïdienne des tuberculeux mérite actuellement d'être étudiée.

Par un simple examen macroscopique, on peut déjà constater de profondes modifications. La thyroïde est plus petite qu'à l'état normal; son poids, qui oscille, comme on sait, autour de 25 grammes, tombe à 15, 11, 10 et même 9 grammes. La surface est souvent plus pâle que normalement; sur les coupes, le tissu paraît inégalement coloré; certaines parties sont jaunâtres, d'autres légèrement rosées. La consistance est parfois augmentée. Enfin, quand la lésion est très accentuée, on peut voir des bandes scléreuses sillonnant le tissu : elles sont plus nombreuses et plus développées à la partie moyenne de chaque lobe, c'est-à-dire vers le point où les gros vaisseaux pénètrent dans la glande.

L'examen microscopique va nous permettre de reconnaître la véritable nature des lésions. La sclérose peut être pure ou associée à des altérations parenchymateuses. Ce qu'on observe le plus souvent, c'est un processus destructif

[1] Breton. De la tachycardie chez les tuberculeux pulmonaires. *Journal des praticiens*, 16 décembre 1899, p. 792.

aboutissant à la *sclérose atrophique* de la thyroïde. Mais, dans un cas jusqu'ici unique, les éléments cellulaires avaient proliféré, les vésicules avaient pris un développement inusité : il s'était produit une *sclérose hypertrophique*. Nous allons étudier successivement ces deux types anatomiques.

1° *Sclérose atrophique.* — La disposition du tissu conjonctif est assez variable. Tantôt la sclérose est diffuse, irrégulière, tantôt elle dessine des figures géométriques, plus ou moins typiques. Dans le premier cas, le tissu conjonctif est abondant, autour des vaisseaux, formant des cercles concentriques plus ou moins nombreux ; de ces îlots partent des bandes minces qui s'enfoncent dans le parenchyme et se perdent au milieu des vésicules ; rarement elles s'unissent à des bandes semblables venues d'un îlot voisin, de façon à former l'ébauche d'une disposition lobulaire.

Il est fréquent de voir les bandes fibreuses parties des vaisseaux se réunir entre elles de façon à décrire des ellipses ; quand elles sont complètes, elles divisent la glande en un certain nombre de départements et lui donnent un aspect lobulé. Plus souvent l'ellipse reste ouverte à une extrémité ; elle prend alors la forme d'une ogive.

Au lieu de suivre un trajet elliptique, les bandes principales peuvent se contourner différemment ; elles dessinent des cercles plus ou moins réguliers ou des figures plus compliquées, ovoïdes, piriformes, etc. Quelquefois les bandes s'arrêtent dans le tissu, laissant inachevé le dessin commencé ; ce type forme donc le passage entre les formes ogivales complètes et les formes de sclérose disséminée irrégulière.

La glande présente, dans ces cas, un aspect lobulé qui, au premier abord, suivant la remarque de Defaucamberge [1], semble la rapprocher de la thyroïde infantile. Il n'y a là qu'une apparence. Dans la sclérose tuberculeuse, les bandes conjonctives sont moins régulières ; au lieu de former une charpente à l'organe, elles semblent se frayer un chemin au milieu des vésicules qu'elles écartent et, parfois même, qu'elles enserrent. Les bandes de sclérose renferment souvent des vésicules en voie de disparition ; les unes sont privées de matière colloïde, les autres sont vides et déformées ; d'autres ne sont plus représentées que par des cellules rangées en demi-cercle. On suit ainsi les différentes phases du processus qui aboutit à la disparition du tissu glandulaire et à la production du tissu scléreux.

Les points nodaux où s'entre-croisent les tractus scléreux ont pour centres les vaisseaux sanguins. Les artères sont nettement altérées. Leur membrane externe est épaissie, formée d'un feutrage conjonctif qui décrit des cercles concentriques autour des vaisseaux. Cette périartérite est souvent accompagnée d'endartérite ; le calibre de l'artère est diminué, et, par place, complètement oblitéré ; la membrane interne épaissie fait saillie dans la lumière du vaisseau qu'elle peut combler. Sur les veines, les altérations sont en général moins marquées ; la plupart d'entre elles restent perméables ; tout se borne à de la périphlébite.

Au milieu de cette sclérose, l'état du tissu thyroïdien lui-même est peu changé. Souvent les vésicules ont leur aspect habituel ; l'évolution des cellules thyroïdiennes semble normale. Mais la glande paraît, sur certains points, en état de suractivité fonctionnelle ; des îlots de vésicules sécrètent activement ; on y voit des cellules en voie de désintégration ; des amas cellulaires s'infiltrent entre les

[1] DEFAUCAMBERGE. *Contribution à l'étude du corps thyroïde.* Thèse de Paris, 1889.

vésicules, quelquefois un peu de matière colloïde apparaît dans les espaces lymphatiques intervésiculaires.

Dans deux cas pourtant le parenchyme était profondément modifié ; il y avait à la fois dysthyroïdation, c'est-à-dire formation d'une matière colloïde anormale, et athyroïdation, c'est-à-dire arrêt de l'évolution thyroïdienne. Dans ces deux cas, il s'agissait de malades chez qui la tuberculose avait évolué très lentement ; aussi la sclérose était-elle très avancée ; l'atrophie était si marquée que la glande pesait 15 grammes dans un des cas et, dans l'autre, celui où les lésions atteignaient leur maximum, son poids n'était plus que de 9 grammes.

2° *Sclérose hypertrophique.* — Nous n'avons à notre disposition qu'un seul cas de sclérose hypertrophique. Mais ce type anatomique nous paraît assez important pour être individualisé. La glande provenait d'une diabétique qui succomba à une tuberculose à évolution assez rapide. Elle pesait 52 grammes ; sa consistance était molle ; sa couleur ne paraissait pas profondément modifiée. La sclérose affectait une disposition irrégulière ; autour des vaisseaux, se voyaient de gros îlots scléreux, d'où partaient des bandes fibreuses s'enfonçant dans le parenchyme ; ces bandes cheminaient entre les vésicules donnant naissance à des ramifications secondaires plus fines qui se perdaient bientôt dans le tissu. Le parenchyme était le siège d'une prolifération cellulaire active ; l'irritation, au lieu de se traduire par une modification de la sécrétion, avait provoqué une multiplication anormale des éléments. Toutes ces cellules paraissaient jeunes, saines, mais sans grande activité sécrétoire.

Tel est l'aspect général des lésions dans les deux formes de sclérose. Leur étendue et leur intensité varient quelque peu d'un cas à l'autre. C'est quand l'évolution a été lente que le tissu conjonctif est le plus abondant et que le parenchyme paraît le plus altéré. Dans les cas à évolution rapide ou subaiguë, les lésions sont surtout cantonnées autour des vaisseaux ; de même chez un malade atteint de tuberculose fibreuse, qui mourut en quelques jours d'une gastro-entérite, le tissu conjonctif était épaissi, les artères étaient engainées, mais il n'y avait pas encore de sclérose généralisée.

L'examen histologique ne nous ayant révélé ni productions tuberculeuses, ni cellules géantes, ni bacilles, la sclérose doit être attribuée à l'imprégnation du tissu glandulaire par les toxines sécrétées en d'autres points de l'organisme. La sclérose thyroïdienne peut ainsi être rapprochée des scléroses tuberculeuses décrites dans les autres organes ou dans les tissus, le foie, les muscles, le cœur, le pancréas, la moelle osseuse. Elle peut être également reproduite par l'expérimentation chez les animaux, cobayes ou lapins, inoculés sous la peau ; seulement, le processus étant plus rapide que chez l'homme, les lésions sont moins marquées. Dans tous ces cas, les toxines apportées par la circulation vont d'abord léser les artères, puis elles étendent leur action au parenchyme glandulaire. On conçoit ainsi que la sclérose soit d'abord péri-artérielle et qu'elle se propage dans le tissu à mesure que progressent les lésions cellulaires. La sclérose représente une cicatrice, destinée à remplacer les éléments différenciés les plus élevés en organisation et, partant, les plus sensibles à l'action des toxines. On peut donc, jusqu'à un certain point, considérer la sclérose comme un processus curateur. Voilà pourquoi elle est surtout marquée dans les cas à marche lente et fait défaut quand le processus, par suite d'une virulence plus grande de l'agent pathogène ou d'une sensibilité spéciale du sujet, a été rapide.

SYPHILIS DE LA THYROÏDE

La glande thyroïde peut être atteinte, au même titre que les autres tissus glandulaires, au cours de la *syphilis secondaire*. On peut observer, à ce moment, un *goitre aigu syphilitique* (Mauriac) qui comprime le larynx et la trachée, provoque la raucité de la voix et guérit sous l'influence du traitement spécifique.

Lancereaux a observé l'hypertrophie thyroïdienne à la *période tertiaire* : la glande est augmentée de volume et sa consistance est plus ferme que normalement. Il s'agit, dans ce cas, d'un thyroïdite interstitielle, également signalée par Küttner et Köhler.

Les lésions spécifiques semblent exceptionnelles. Wölfler cite une observation de Navratil : la thyroïde renfermait une gomme grosse comme le poing. L'observation la plus complète est celle de E. Frænkel. Il s'agissait d'un individu qui succomba à une syphilis de la trachée, du poumon et du foie. Aucun symptôme particulier n'avait appelé l'attention sur la thyroïde. A l'autopsie on trouva, entre l'isthme et le lobe droit, une masse jaunâtre ayant 2 centimètres de haut sur 1 centimètre de large. L'examen microscopique montra qu'elle s'était développée dans le tissu interfolliculaire et avait comprimé et par places envahi le parenchyme. La lésion se différenciait du tubercule par l'absence de cellules géantes et de dégénérescence et par la présence de quelques bacilles identiques au microbe que Lustgarten a décrit comme l'agent spécifique de la syphilis. Ces lésions tertiaires sont souvent d'un diagnostic difficile. Hürtl rapporte un cas où l'on pensa à un goitre malin et où l'on pratiqua l'extirpation de la tumeur. Celle-ci avait acquis en 5 mois le volume du poing. L'examen histologique ayant fait admettre l'existence d'une thyroïdite syphilitique, on prescrivit l'iodure de potassium, qui acheva la guérison du malade.

Les lésions thyroïdiennes de la *syphilis héréditaire* méritent de nous arrêter un instant. Demme a trouvé, dans 5 cas, de petites gommes grosses comme des grains de mil. Fürst a observé un enfant, issu d'une mère syphilitique, qui, à la naissance, ne présentait aucune manifestation de contamination héréditaire, mais était atteint d'un goitre d'origine syphilitique dont la nature semble démontrée par le traitement, qui le fit rétrocéder en 6 semaines.

M. Garnier a étudié, au point de vue histologique, la thyroïde de 5 nouveau-nés hérédo-syphilitiques. Une seule fois la glande était saine. Dans les 4 autres cas, elle était remarquable par des modifications diamétralement opposées à celles qu'on observe dans les infections chez l'adulte : la sécrétion colloïdale, au lieu d'être exagérée, était entravée ou totalement suspendue. Les vésicules étaient uniquement remplies de cellules, si bien qu'en beaucoup d'endroits la disposition vésiculaire semblait avoir disparu. Dans un cas les altérations étaient plus marquées : les capillaires étaient fortement dilatés et, en certains points, de petites hémorragies s'étaient produites, en même temps que se développaient des foyers de nécrose cellulaire. Ces diverses lésions ne semblent pas spéciales à l'hérédo-syphilis : on les observe, plus ou moins marquées, dans la plupart des infections du fœtus. C'est une réaction qui peut paraître banale, mais qu'il était intéressant de mettre en évidence, et qui peut expliquer certains troubles dans le développement ultérieur de l'individu. Nous avons déjà rappelé quelle importance Hertoghe attache aux lésions thyroïdiennes dans la genèse des dystrophies syphilitiques.

Il s'agit évidemment, dans ce cas, de lésions parasyphilitiques, dont on peut rapprocher 3 observations publiées par Abraham. 3 femmes, l'une 5 mois après l'accident primitif, la deuxième en pleine période secondaire, la troisième 2 ans après la contamination, furent atteintes de goître exophtalmique. Elles guérirent toutes trois sous l'influence de la médication et spécialement de l'iodure de sodium donné aux fortes doses de 8 à 12 grammes par jour. Faisans et Audistère ont présenté à la Société médicale des hôpitaux (10 mars 1901) un malade chez lequel, sous l'influence d'une double infection, syphilitique et gonococcique, se développa un pseudo-myxœdème, différant du myxœdème vrai par la distribution irrégulière des tuméfactions, la présence de bourrelets au-dessus des poignets et des chevilles, la sensibilité douloureuse des parties malades et l'absence de troubles nerveux et psychiques. Le traitement mercuriel resta sans effet sur ces manifestations, tandis que l'opothérapie thyroïdienne amena une amélioration notable, démontrant ainsi la nature et le mécanisme de cette affection.

CANCER DE LA THYROÏDE

Étiologie et anatomie pathologique. — Le cancer thyroïdien est une tumeur rare. En réunissant les statistiques de Lebert, Porta et Tanchon, on trouve que sur un total de 9965 cancers, 19 seulement occupaient la thyroïde.

Cependant, dans certaines contrées, le cancer thyroïdien est loin d'être exceptionnel : c'est que la tumeur ne s'observe guère que sur des individus déjà goitreux. Voilà pourquoi on a pu, dans ces derniers temps, réunir un assez grand nombre de faits. Kauffmann a publié une étude importante de la question en se basant sur 29 observations, dont 17 personnelles.

Le cancer débute généralement entre 40 et 50 ans. Cependant on a pu l'observer chez des sujets jeunes. Le fait de Schuh concerne un jeune homme de 16 ans et celui de Demme un enfant.

Comme dans tous les cas de cancer, on a invoqué diverses causes occasionnelles, entre autres le traumatisme (Cornil). Un rôle assez important semble dévolu à la grossesse (Kauffmann) qui, en congestionnant la glande, favoriserait l'apparition ou le développement du cancer.

L'influence du sexe est diversement appréciée par les auteurs. Kauffmann a recueilli le plus grand nombre de ses observations chez des hommes, tandis que Braun, Bircher déclarent les lésions surtout fréquentes chez la femme.

Dans la plupart des cas, la tumeur est unilatérale. Dans la statistique de Kauffmann, elle occupait 9 fois le lobe gauche, 8 fois le lobe droit, 2 fois l'isthme, 4 fois la glande tout entière. La grosseur varie du volume d'un œuf de poule à celui du poing; parfois même elle atteint les dimensions d'une tête de fœtus. La consistance est variable : tantôt ferme et dure, tantôt molle et donnant une fausse sensation de fluctuation. Sur la coupe le tissu est d'un jaune rouge, mais paraît peu vasculaire; il contient bien moins de sang que le sarcome.

Le cancer de la thyroïde a une grande tendance à envahir les organes voisins : les ganglions, le sternum peuvent être atteints : la trachée, le larynx, l'œsophage sont comprimés et envahis par la néoplasie qui provoque rapidement l'ulcération et la perforation de ces conduits. Les vaisseaux sont déplacés ou thrombosés, ou bien ils subissent la dégénérescence cancéreuse, les nerfs sont également atteints. Les métastases sont de règle; tantôt elles semblent dues à une pénétration des cellules dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins, tantôt elles

sont précédées d'une thrombose ou d'un envahissement des veines. Des foyers secondaires ont pu ainsi se développer dans les poumons, les os, le foie, le cœur, le cerveau, les glandes salivaires, les capsules surrénales.

Ce qui est remarquable, c'est que les foyers métastatiques se comportent comme le tissu même de la glande; ils présentent l'évolution vésiculaire, renferment également de l'iode; dans un cas où le tissu glandulaire, complètement dégénéré, ne contenait plus d'iode, les lésions secondaires en renfermaient. Elles sont ainsi capables, comme le montre une remarquable observation d'Eiselsberg, sur laquelle nous reviendrons, d'exercer une action vicariante et de pallier à l'insuffisance thyroïdienne.

Le cancer de la thyroïde est un épithéliome tubulé; il est essentiellement caractérisé par le développement de boyaux remplis de cellules polygonales. Wölfler a bien montré qu'il existe des transitions innombrables entre le goitre vulgaire, qui doit être considéré comme un adénome, et le carcinome qui représente le type le plus élevé de l'épithéliome.

A l'histoire du cancer thyroïdien se rattache l'histoire du cancer des thyroïdes accessoires, mis en évidence par deux observations de Gussenbaüer, trois de Trevers et une de Berger. La lésion se développe dans les lobes aberrants qui sont semés dans le tissu cellulaire profond du cou; il convient donc de distinguer dans les tumeurs de la gaine vasculaire de Langenbeck deux groupes : l'épithéliome bronchogène, l'épithéliome thyroïdien aberrant.

Symptômes. — Le début du cancer thyroïdien est souvent difficile à préciser : la tumeur se développant généralement dans un goitre préexistant, il n'est guère possible de déterminer à quel moment se fait la transformation cancéreuse. On ne peut s'appuyer que sur le changement dans l'évolution qui, jusque-là stationnaire, prend une marche rapide et entraîne la mort en un an environ, parfois en 4 ou 5 mois.

C'est donc sur la marche de la tumeur que se basent la plupart des chirurgiens pour soupçonner la transformation cancéreuse du goitre.

Cependant Bard et ses élèves [1] ont appelé l'attention sur quelques manifestations précoces qui coexistent rarement chez le même malade, mais se rencontrent à l'état isolé chez le plus grand nombre. On peut les diviser en trois groupes suivant qu'elles atteignent le système cardio-vasculaire, le système vaso-moteur ou la sécrétion urinaire.

Les troubles cardio-vasculaires rappellent ceux du goitre exophtalmique et l'analogie est complétée par l'existence du tremblement et plus rarement d'un léger degré d'exophtalmie. Le malade pourra se plaindre de palpitations et le médecin constatera de la tachycardie, manifestation qui paraît très fréquente.

D'autres fois, le sujet éprouve des sensations de chaleur, il a des bouffées congestives. Enfin, dans quelques cas, se produit une véritable fièvre, atteignant 38 ou 39 degrés, et comparable à la fièvre thyroïdienne observée par Poncet et Bérard à la suite des opérations sur la thyroïde et généralement attribuée au passage dans la circulation des produits de sécrétion glandulaire.

Enfin, comme dans le goître exophtalmique, on peut observer, au début du cancer, des modifications urinaires, de l'hyperazoturie, de l'albuminurie ou de la glycosurie.

[1] GRUIÉ. *Formes médicales du cancer thyroïdien.* Thèse de Lyon, 1899. — CARREL. Du cancer thyroïdien. Quelques considérations sur son étiologie et sa physiologie pathologique. *Gaz. des hôp.*, 1900.

Que ces symptômes prémonitoires aient ou non existé, l'attention du médecin ou du malade sera mise en éveil par l'augmentation rapide du goitre préexistant. On trouve alors une tumeur, généralement unilatérale, bosselée, tantôt dure, tantôt molle ou même fluctuante. Elle ne tarde pas à adhérer aux parties voisines, et même à la peau : on ne peut plus la déplacer et, ce qui a une certaine importance pour le diagnostic, on ne parvient plus à percevoir les battements de la carotide.

Le développement rapide de la tumeur, ses adhérences, l'envahissement des parties voisines expliquent l'intensité des troubles fonctionnels. Ce sont d'abord des douleurs irradiées vers la mâchoire inférieure, les dents, la nuque, les tempes, les oreilles, ou vers les mains, parfois de violentes douleurs stomacales que Lebert rattachait à une compression des pneumogastriques.

La compression ou l'envahissement de la trachée ou du récurrent provoquera de la dyspnée, une gêne de l'inspiration qui deviendra stridente, des accès de suffocation qui pourront entraîner la mort. Dans un cas de Scheinmann, les troubles dyspnéiques résultaient d'une paralysie de la corde vocale gauche, par compression du récurrent.

Quand l'œsophage est atteint, la déglutition devient difficile ou impossible. Quand les vaisseaux sont thrombosés, les veines superficielles de la peau se dilatent et dessinent un lacis sur le devant du cou et à la partie supérieure du thorax. On observe souvent, en même temps, de l'œdème de la région présternale, et, s'il existe de la fièvre, on pourra penser à une thyroïdite aiguë. Dans plusieurs cas l'erreur n'a été reconnue qu'à l'incision.

Il est rare que le malade succombe à la cachexie cancéreuse. Il meurt par une complication, tantôt par une extension du néoplasme vers le poumon, extension qui se reconnaît à une expectoration sanguinolente, tantôt par une broncho-pneumonie ou un accès de suffocation. Dans quelques cas, c'est l'ulcération des vaisseaux carotidiens qui a causé la mort. Tel fut le cas publié par Poumet, qui est remarquable par la multiplicité des lésions : il y avait oblitération de la veine jugulaire, ulcération de la trachée, perforation de l'œsophage, et enfin, une ulcération de la carotide gauche qui avait été suivie d'une hémorragie mortelle.

Diagnostic. — Le diagnostic différentiel avec le goitre se fait en tenant compte de la marche rapide de la tumeur, de ses adhérences et de la cachexie du sujet. Le diagnostic avec la thyroïdite paraît plus difficile. Kauffmann conseille de pratiquer une ponction exploratrice qui ramène, suivant les cas, du sang, du pus, ou des fragments de tissu contenant des cellules, dont le groupement est assez caractéristique pour permettre de reconnaître ou du moins de soupçonner le cancer. Dans certains cas, une thyroïdite subaiguë ou chronique peut faire penser à une tumeur maligne. Tailhefer a rapporté un fait de ce genre.

On obtiendrait peut-être des renseignements intéressants de l'examen du sang. M. Hayem a constaté une fois une telle leucocytose qu'il a songé à une leucémie thyroïdienne.

Traitement. — Le traitement médical est évidemment inutile. On pourrait cependant essayer l'opothérapie thyroïdienne qui, dans un cas, a amené une amélioration. Oser pratiqua des injections interstitielles d'iodoforme. Le malade

mourut par ulcération de la carotide, 14 jours plus tard. L'autopsie montra une diminution de la masse morbide dans les points soumis à l'injection.

Le plus souvent c'est à l'extirpation de la tumeur qu'on a recours. Mais les résultats ne sont guère encourageants. Ewald ne cite que 4 succès. Aussi quelques auteurs préfèrent-ils des opérations palliatives, la trachéotomie ou l'œsophagotomie pour parer aux accidents résultant de l'extension du cancer. Poncet a conseillé de faire cesser la compression à l'aide de grands débridements circumthyroïdiens.

Si on se décide à faire une opération, c'est évidemment l'extirpation totale de la glande qu'il faut pratiquer. Les noyaux secondaires qui sont si fréquents, rendent l'opération peu encourageante, mais ils expliquent aussi l'absence de cachexie strumiprive, car ils sont capables de suppléer à la fonction thyroïdienne. Voilà pourquoi, alors même que la glande est détruite par le cancer, le myxœdème ne se développe pas : les foyers métastatiques exercent un rôle vicariant. Rien n'est aussi démonstratif, à ce point de vue, que l'observation de von Eiselsberg. Une femme de 40 ans fut opérée pour un goitre renfermant des noyaux adénomateux. Le myxœdème se développa. Puis une tumeur se produisit dans le manubrium et, à mesure qu'elle se développait, les symptômes de myxœdème diminuaient et finirent par disparaître. On pratiqua alors l'extirpation du noyau secondaire et les symptômes de myxœdème reparurent d'une façon définitive.

TUMEURS DE LA THYROÏDE

Tumeurs conjonctives. — Les tumeurs conjonctives sont assez rares. Wölfler décrit un fibrome; Mayer un chondrome ostéoïde, Parsoons un ostéome. Enfin Esquardo a rapporté l'observation d'un enfant de 10 ans chez lequel on extirpa un enchondrome, gros comme une orange.

La seule tumeur conjonctive qui mérite d'être étudiée est le sarcome. On en rencontrerait 1 cas pour 3 ou 4 cas d'épithéliome.

Le sarcome, qui semble plus fréquent chez l'homme que chez la femme, se développe généralement entre 50 et 60 ans. Contrairement à l'épithéliome, il atteint aussi souvent les glandes saines que les glandes malades. Son volume peut être égal à celui du poing ou même d'une tête de fœtus. Sa surface est lisse, sa consistance assez molle. Son parenchyme renferme parfois des kystes ou bien il subit en certains points la dégénérescence calcaire. On peut observer encore des sarcomes pulsatiles, c'est-à-dire remarquables par le développement des vaisseaux.

La tumeur se développe dans le tissu conjonctif intervésiculaire, et se présente sous deux aspects histologiques : tantôt elle est formée de cellules fusiformes, tantôt de cellules rondes.

L'évolution est rapide et analogue à celle du cancer : on observe également les compressions de la trachée, de l'œsophage, des récurrents, de la veine jugulaire, l'envahissement des ganglions, les embolies viscérales.

La mort est survenue généralement au bout d'un an.

Le seul traitement est l'extirpation. Tillaux a publié une intéressante observation de sarcome thyroïdien ayant donné lieu aux symptômes du goitre exophtalmique. L'extirpation fut pratiquée. Le malade guérit de l'opération, les symptômes basedowiens disparurent, mais il succomba à des métastases pulmo-

naires. Bœckel a obtenu, dans un cas, une survie de 3 ans; puis une récidive se produisit qui fut opérée avec succès.

Kystes hydatiques. — Les kystes hydatiques de la thyroïde sont fort rares, et leur diagnostic semble impossible en dehors de la ponction. On reconnaît à la fluctuation un kyste de la glande. On devra alors pratiquer une ponction qui donnera issue à un liquide clair, parfois purulent, renfermant des crochets et contenant une assez grande quantité d'acide succinique.

Le kyste hydatique de la thyroïde guérit facilement à la suite de la ponction et d'une injection iodée. Il peut amener la mort en s'ouvrant dans la trachée. Sur 6 observations réunies par Zoegge-Manteufell, 3 fois la mort survint par ce mécanisme.

OPOTHÉRAPIE THYROÏDIENNE

La médication thyroïdienne [1] est née des belles expériences de Schiff démontrant que la greffe de la thyroïde peut empêcher la mort des animaux auxquels on extirpe cette glande. L'opération, qui avait réussi chez les animaux, fut réalisée chez l'homme par Lannelongue, Bettencourt et Serran, Merklen et Walther, Birche, Kocher. Des améliorations notables furent obtenues, mais l'opération était peu pratique et ne pouvait être utilisée que dans des cas assez rares. On essaya donc de suppléer à l'insuffisance thyroïdienne par l'injection sous-cutanée ou même intra-veineuse des extraits thyroïdiens. Vassale et Gley, chez les animaux, Murray, Fenwick chez l'homme, montrèrent les bons effets de cette méthode. Mais bientôt un procédé beaucoup plus simple allait être préconisé par Mackenzie et Fox, Horwitz, Bouchard : c'est l'ingestion. On n'emploie plus guère aujourd'hui d'autres méthodes.

On a commencé par faire avaler au malade des glandes thyroïdes fraiches. On utilise généralement la glande de mouton, et on en donne par jour un demi-lobe, ce qui représente environ 0 gr. 75. Il est indispensable d'utiliser un produit très frais. Car s'il n'est pas absolument certain, comme le pense Cunningham, que les accidents rattachés à l'hyperthyroïdation résultent de l'ingestion de produits avariés, au moins est-il exact que ceux-ci se montrent beaucoup plus nocifs. On donnera les fragments de thyroïde dans un cachet, ou bien roulés dans du sucre, ou mélangés à du bouillon.

Cette méthode est assez incommode, car elle exige qu'on aille chercher tous les jours le produit. Si l'extirpation n'est pas faite par une personne sachant l'anatomie, il arrivera qu'on prendra pour la thyroïde un fragment de thymus ou de glande salivaire ou un morceau de muscle.

Il est donc plus commode de recourir aux préparations faites en pulvérisant la glande desséchée et notamment aux tablettes de thyroïde. Le produit est généralement bien dosé et d'un maniement assez sûr. La plupart des tablettes sont de 0 gr. 2 représentant 1 gramme de thyroïde fraîche. On donnera d'abord une demi-tablette et on arrivera à en faire prendre 2 et même 3 par jour.

Dans ces derniers temps, on a essayé de substituer à la glande thyroïde

[1] Consulter : MAURICE FAURE. Étude sur le rôle du corps thyroïde en thérapeutique. *Gaz. des hôp.*, 8 août 1896. — FRANÇOIS-FRANCK. Indications, contre-indications et dangers de la médication thyroïdienne. *Acad. de méd.*, janvier 1899. — LYON. *Traité élémentaire de clin. thérap.*, Paris, 1902.

un produit défini. Vermerhen, Notkine, Frænkel, ont fait des tentatives de ce genre. Mais la substance le plus souvent employée est la thyroïodine de Baumann ou iodothyrine qui est fort riche en iode et, pour un même poids, est 50 fois plus active que le tissu glandulaire. On la mélange à du sucre de lait, de façon qu'un gramme du produit corresponde à un gramme de la glande. On prescrit la poudre ou des comprimés dosés à 0 gr. 25.

L'indication la plus évidente du traitement thyroïdien est l'absence ou l'insuffisance de la thyroïde. C'est assez dire que la médication est surtout utile dans les cas de myxœdème, qu'il s'agisse du myxœdème congénital ou infantile, du crétinisme endémique ou sporadique, du myxœdème atrophique de l'adulte, de la cachexie strumiprive post-opératoire. Sous l'influence du traitement, on observe une véritable transformation des malades. La taille se développe, l'intelligence renaît, l'apathie disparaît, la figure reprend son expression et sa mobilité, les troubles viscéraux s'améliorent, les troubles trophiques rétrocèdent, la température s'élève, les cheveux repoussent. En même temps, la sécrétion urinaire devient plus abondante et, comme l'ont montré Lebreton et Vaquez, des globules rouges nucléés apparaissent dans le sang, les hématies augmentent de nombre et il se produit une leucocytose passagère.

L'amélioration, qui est bien manifeste au bout de 15 à 20 jours de traitement, se maintiendra à la condition qu'on continue à donner de temps en temps une dose de thyroïde. Marie conseille de faire prendre un lobe tous les 5 jours.

Si le grand myxœdème est rare, le myxœdème fruste est fréquent. Or les diverses manifestations qu'on lui rattache sont améliorées par l'opothérapie. Nous ne pouvons insister sur ce fait. Contentons-nous de signaler les effets fort remarquables obtenus dans le traitement de l'infantilisme. Qu'il s'agisse d'enfants grands, maigres, efflanqués, au développement squelettique insuffisant, aux formes efféminées; qu'il s'agisse au contraire d'obèses, d'eunuchoïdes, d'enfants à organes génitaux rudimentaires ou même de cryptorchides, le traitement thyroïdien produit des effets fort remarquables : la taille se développe, les formes prennent un aspect plus viril, les organes génitaux deviennent plus volumineux, les testicules descendent dans les bourses, la voix acquiert un timbre plus grave, l'intelligence devient plus vive. C'est une véritable transformation, comme dans le myxœdème.

Chez les jeunes filles, le développement pourra également être amélioré; la dysménorrhée et les autres troubles de la fonction menstruelle disparaîtront.

Depuis les recherches de Briquet, de Mongour, on rattache souvent la narcolepsie au myxœdème. Voilà encore une indication du traitement thyroïdien.

Les succès obtenus dans le traitement du myxœdème ont tout naturellement conduit les médecins à utiliser l'opothérapie dans les diverses affections de la thyroïde. On l'a prescrite dans le goitre : les résultats ont été variables. Il semble que la médication soit surtout favorable dans les goitres parenchymateux et chez les sujets jeunes : elle a pu réduire des tumeurs inopérables au point de rendre possible une intervention chirurgicale; elle échoue au contraire dans le cas de goitre kystique. Comme le fait remarquer Kocher, le résultat est le même qu'avec le traitement iodé, et il est possible que la thyroïde n'agisse que par l'iode qu'elle contient et qui, étant à l'état de combinaison organique, est plus facilement assimilable.

Si l'on admet que le goitre exophtalmique est dû à une exagération de la fonction thyroïdienne, on ne comprend pas les bons effets obtenus dans cer-

tains cas par l'opothérapie. Aussi a-t-on modifié la théorie et a-t-on soutenu que les troubles sont dus, non à l'hypothyroïdie, mais à la dysthyroïdie. Quelle que soit d'ailleurs l'interprétation, on a cité des faits favorables à la méthode : tels sont ceux de Voisin, Bogroff, Reinhold; d'un autre côté, Kocher, Canter, Dreyfus-Brisac, Joffroy, ont constaté une aggravation des accidents. D'après Debove et Marie, le traitement ne réussirait que dans les goitres devenus secondairement exophtalmiques. Puisque nous parlons de la maladie de Basedow, nous devons signaler les tentatives de Lanz, qui a eu l'idée d'utiliser le lait de chèvres thyroïdectomisées. Il en donne de 2 à 5 tasses par jour. Sur trois malades ainsi traités, deux ont été améliorés, le troisième était encore en traitement quand l'auteur a fait connaître sa méthode.

Enfin, parmi les autres affections thyroïdiennes, il faut citer quelques cas de cancer qui ont été améliorés par l'opothérapie; du moins la tumeur a-t-elle diminué de volume.

L'amaigrissement provoqué chez les myxœdémateux par l'ingestion de la thyroïde devait faire penser à utiliser le même traitement dans l'obésité. Nous avions reconnu, en effet, dans des expériences faites avec Charrin, que les injections sous-cutanées d'extrait thyroïdien provoquent chez les lapins des amaigrissements assez marqués. Les tentatives poursuivies sur l'homme ont donné des résultats variables. D'une façon générale, on peut dire que l'opothérapie thyroïdienne réussit bien chez les obèses par ralentissement de la nutrition, c'est-à-dire chez ceux dont l'adipose ne dépend pas d'un vice alimentaire ou d'une vie trop sédentaire. Le traitement agit surtout en amenant une combustion des graisses, au moins à faible dose. Si l'on augmente la quantité de thyroïde, l'excrétion de l'azote sera activée à son tour. D'après des recherches faites sur lui-même, Wendelstadt estime la perte de l'albumine à 1/6 de la perte totale. Si l'on veut instituer un traitement rationnel, il faut donc commencer par prescrire de petites quantités de thyroïde et faire des dosages de l'azote urinaire; on réglera les quantités de médicament à donner d'après l'état de l'urine. Il sera bon en même temps, pour contre-balancer la déperdition en azote, d'augmenter l'alimentation carnée. On a pu voir sous l'influence de ce traitement, les malades perdre 47 livres (Putnam), 66 livres en 2 mois (Rendu). Mais les effets sont passagers. Il faudra continuer le traitement d'une façon presque indéfinie. On le prescrira pendant 8 jours, puis on le suspendra pendant le même temps pour le reprendre de nouveau.

C'est probablement par suite de l'action exercée par le suc thyroïdien sur la nutrition, qu'on a eu l'idée de l'employer dans les affections les plus diverses, parmi lesquelles nous citerons les perversions mentales rappelant l'état psychique des myxœdémateux, les affections cutanées, la syphilis, la goutte, la tuberculose et même le cancer. Les résultats ont été généralement peu encourageants, sauf dans les affections cutanées pour lesquelles la discussion est ouverte. Byrom-Bramwell a obtenu 15 succès sur 18 individus atteints de psoriasis : c'est du reste l'affection cutanée pour laquelle la méthode thyroïdienne a été le plus souvent utilisée. Dans le lupus, le même auteur a noté 5 améliorations; il aurait vu aussi s'améliorer, mais d'une façon passagère, un cas d'ichtyose. L'eczéma chronique pourrait tirer quelques bénéfices de la médication, tandis que l'eczéma aigu serait aggravé. Enfin on a essayé la médication thyroïdienne dans la calvitie : quand celle-ci dépend du myxœdème, les résultats sont remarquables; dans tous les autres cas, l'effet est nul.

En se basant sur le rôle exercé par la thyroïde dans le métabolisme nutritif, on a essayé l'opothérapie thyroïdienne dans l'artério-sclérose, les troubles vaso-moteurs des extrémités, la sclérodermie et surtout les affections du système osseux. La médication a donné parfois de très bons résultats dans le rachitisme; elle a été préconisée par Lancereaux et Paulesco contre le rhumatisme chronique, fibreux ou déformant. Les observations de Viala, Lesay semblent démontrer le bien fondé de la méthode. Enfin des résultats fort contradictoires ont été obtenus en donnant de la thyroïde dans le but de faire consolider les fractures osseuses. Quelques recherches expérimentales ne semblent guère favorables à ce traitement.

Nous signalerons encore les tentatives qui ont été faites contre l'hypertrophie de la prostate, l'épilepsie, et, ce qui semble plus rationnel, la tétanie.

Accidents provoqués par la médication thyroïdienne. — Si le traitement thyroïdien était inoffensif, on pourrait l'essayer dans les maladies les plus diverses et on serait autorisé à continuer les recherches. Mais, chez certains malades, des accidents nombreux et souvent fort graves en ont été la conséquence. Aussi devra-t-on être fort circonspect et surveiller attentivement le malade soumis à la médication thyroïdienne.

Les accidents reconnaissent généralement les causes suivantes : administration de thyroïdes avariées; emploi de doses trop élevées ou usage trop longtemps prolongé; administration à des malades chez lesquels le traitement était contre-indiqué. Les contre-indications sont assez simples. Il faut s'abstenir quand les individus sont albuminuriques ou diabétiques, quand ils sont atteints de lésions cardiaques et notamment d'une surcharge graisseuse du cœur, quand existent des phénomènes de désassimilation intense; cette dernière cause explique les accidents survenus parfois chez les tuberculeux.

On peut diviser en deux groupes les accidents de l'hyperthyroïdation : les uns constituent des manifestations banales qui dépendent simplement d'une désassimilation trop rapide, ce sont le malaise, la lassitude, les vertiges; les autres sont en rapport avec l'accumulation des produits thyroïdiens et rappellent assez bien certaines manifestations du goitre exophtalmique. Du côté de l'appareil circulatoire, ce sont les palpitations, la tachycardie, parfois la lipothymie, et même la syncope; du côté du système nerveux, le tremblement. C'est souvent le premier symptôme, et il faudra appeler l'attention du malade sur son apparition possible, afin de cesser le traitement dès qu'il se montre. C'est probablement à un trouble nerveux qu'il faut rattacher l'accélération des mouvements respiratoires et l'élévation de la température. Ce dernier phénomène doit être considéré comme une réaction heureuse si le malade était hypothermique; il n'est un indice d'empoisonnement que s'il se produit une véritable fièvre. Parmi les autres troubles nerveux qui traduisent l'intoxication thyroïdienne nous pouvons citer la céphalée, l'insomnie, les douleurs dans les lombes, le thorax et les membres, les crampes, les crises épileptiformes. On a observé encore de l'aphasie, de la paralysie avec anesthésie du bras droit et divers troubles psychiques. Boinet a rapporté le cas d'un malade qui, soumis au traitement thyroïdien pour une dermatite exfoliatrice généralisée, fut atteint de délire de persécution, puis de confusion mentale, en même temps que de tremblement et de palpitations. Ferranini a également vu survenir du délire avec des hallucinations auditives et visuelles, et du tremblement. Dans les deux cas les accidents rétrocédèrent assez rapidement après cessation du trai-

tement. Mais dans les deux cas, les malades avaient pris, à l'insu du médecin, des doses excessives : 10 corps thyroïdes de mouton dans un cas, 8 tablettes de thyroïdine dans l'autre.

Coppey a observé de l'amblyopie liée à de la névrite optique et des lésions papillaires. Ces accidents rétrocédèrent, mais avec lenteur.

Signalons encore quelques manifestations cutanées, telles que desquamation des extrémités, urticaire, érythème scarlatiniforme.

L'extrait thyroïdien a pour effet d'exciter parfois certaines sécrétions. Sous son influence, la quantité de lait produite par les myxœdémateuses augmente. Mais le principe actif passe dans la sécrétion et peut, dans quelques cas, produire des troubles chez l'enfant (B. Bramwell).

C'est surtout la sécrétion urinaire qui mérite d'être étudiée à ce point de vue. La quantité de liquide augmente; c'est un phénomène à peu près constant. L'excrétion de l'azote subit des modifications assez variables, probablement suivant les doses. La transformation des excreta se fait d'une façon plus complète, comme en témoigne l'absorption plus marquée de l'oxygène qui peut augmenter de 10 à 20 pour 100.

La désassimilation est en même temps plus active; aussi le chiffre des phosphates urinaires est-il plus élevé. Les urines contiennent une assez grande quantité d'acétone. Elles peuvent renfermer du sucre ou de l'albumine. L'albuminurie a une très grande importance sémiologique. Comme il est très facile de la déceler, ce sera un bon signe pour arrêter le traitement.

Le plus souvent, quand on surveille attentivement les malades, quand on interrompt à temps la médication, les accidents se dissipent rapidement. Il faut bien savoir qu'il n'en en a pas toujours été ainsi. Plusieurs malades ont succombé, les uns par suite d'une désassimilation trop rapide, une sorte de cachexie suraiguë, les autres brusquement par syncope. Ce qui rend ces accidents redoutables, c'est que les effets du traitement continuent après sa cessation. Il y a des phénomènes d'accumulation qui expliquent pourquoi les malades sont morts quelque temps après la suppression du médicament.

Nous conclurons que si l'on est autorisé à continuer les essais faits avec la médication thyroïdienne, si l'on peut en obtenir des résultats excellents, notamment dans les diverses formes du myxœdème, on devra toujours surveiller de très près le malade. Il faudra le voir tous les jours, examiner avec soin l'état de son système nerveux, de son cœur, analyser ses urines et, notamment rechercher l'albumine. L'étude du pouls fournit des renseignements précieux : dès le début de l'intoxication thyroïdienne, le pouls s'accélère, il devient excessivement mobile et instable : le moindre effort, un simple mouvement suffisent à faire monter le nombre des pulsations à 110, 120 et même à 160 (Béclère). Aussi faudra-t-il toujours commencer par prescrire de faibles doses et, au moins au début du traitement, fera-t-on bien de conseiller au malade d'éviter toute fatigue et même de garder la chambre.

En s'entourant de ces précautions, on évitera tout accident et on pourra faire profiter les malades d'une des plus curieuses médications qui aient été prônées dans ces derniers temps.

FIN DU TOME V

TABLE DES MATIÈRES
du tome V

MALADIES DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES
PAR A. CHAUFFARD

MALADIES DU REIN ET DES CAPSULES SURRÉNALES

PAR A. BRAULT

PATHOLOGIE DES ORGANES HÉMATOPOÉTIQUES ET DES GLANDES VASCULAIRES SANGUINES, MOELLE OSSEUSE, RATE, GANGLIONS, THYMUS, THYROÏDE

PAR H. ROGER

FIN DE LA TABLE DES MATIÈRES

43 339. — Imprimerie Lahure, rue de Fleurus, 9, Paris.



A LA MÊME LIBRAIRIE

Traité élémentaire de Clinique thérapeutique, par le Dr Gaston Lyon, ancien chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris Quatrième édition, revue et augmentée. 1 fort volume grand in-8° de 1540 pages, relié toile. . . . . 25 fr.

Maladies du Cuir chevelu. — I. Les Maladies séborrhéiques. **Séborrhée, Acnés, Calvitie,** par le Dr R. Sabouraud, chef du Laboratoire de la Ville de Paris à l'hôpital Saint-Louis. 1 volume in-8° avec 91 figures dans le texte, dont 40 aquarelles en couleurs. . . . . 10 fr.

Traité de Microbiologie par E. Duclaux, membre de l'Institut, directeur de l'Institut Pasteur, professeur à la Sorbonne et à l'Institut agronomique. 7 vol. gr. in-8, brochés. — Tome I : *Microbiologie générale.* — Tome II : *Diastases, Toxines et Venins.* — Tome III : *La fermentation alcoolique.* — Tome IV : *Fermentations variées des diverses substances ternaires.* Chaque vol. grand in-8°, avec figures dans le texte. . . . . 15 fr.

Les Maladies infectieuses, par G.-H. Roger, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Médecin de l'hôpital de la Porte d'Aubervilliers, Membre de la Société de Biologie. 1 vol. in-8° de 1520 pages, publié en deux fascicules, avec figures dans le texte . . . . 28 fr.

Eléments de Physiologie, par Maurice Arthus, chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Lille. 1 vol. in-16 diamant, avec figures dans le texte, cartonné toile. . . . . 8 fr.

L'Alcoolisme et la Lutte contre l'Alcool en France, par le Dr Romme, préparateur à la Faculté de médecine de Paris. 1 vol. petit in-8° de l'*Encyclopédie des Aide-Mémoire*. Broché. . . . . 2 fr. 50

La Lutte sociale contre la Tuberculose, par le Dr Romme, préparateur à la Faculté de médecine de Paris. 1 vol. petit in-8° de l'*Encyclopédie des Aide-Mémoire*. Broché. . . . . 2 fr. 50

Un Progrès de l'Hydrothérapie, Examen et critique des systèmes de Priessnitz et de Kneipp, Exposé fait pour la première fois d'après des documents authentiques, par le Dr Alfred Baumgarten, directeur de l'Etablissement de Wœrishofen; traduction française, par le Dr Ernest Bonnaymé, de Lyon. 1 vol. in-8° . . . . 6 fr.

Maladies de l'Estomac, Manuel pratique à l'usage des médecins et des étudiants, par Max Einhorn, professeur de clinique médicale à l'École de médecine et à l'hôpital Post-Graduate de New-York, médecin du Dispensaire allemand; traduit de l'anglais, par le Dr Ferreol T. Labadie (de New-York). 1 vol. in-8° broché, avec figures dans le texte . . . . 8 fr.

Le Travail des Glandes digestives, leçons du Pr J.-P. Pawlow, de Saint-Pétersbourg. Traduction française mise au courant des derniers travaux du Pr J.-P. Pawlow et de ses élèves, par MM. V. Pachon et J. Sabrazès, professeurs agrégés à la Faculté de médecine de Bordeaux. 1 vol. in-8° avec figures dans le texte . . . . 4 fr.

Traitements modernes de l'Hypertrophie de la Prostate, par le Dr E. Desnos ancien interne des hôpitaux. 1 broch. gr. in-8° de l'*Œuvre médico-chirurgical* . 1 fr. 25

Traité d'Hygiène, par A. Proust, professeur d'hygiène de la Faculté de médecine de l'Université de Paris, Membre de l'Académie de médecine, du Comité consultatif d'hygiène publique de France, Inspecteur général des Services sanitaires. *Troisième édition, revue et considérablement augmentée,* avec la collaboration de A. Netter, professeur agrégé à la Faculté de médecine, médecin de l'hôpital Trousseau, Membre du Comité consultatif d'hygiène publique de France et H. Bourges, chef du Laboratoire d'hygiène à la Faculté de médecine. Ouvrage couronné par l'Institut et la Faculté de médecine. 1 vol. in-8°, avec figures et cartes dans le texte, publié en 2 fascicules. *En souscription.* 18 fr.

Traité de Chirurgie d'urgence, par Félix Lejars, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, chirurgien de l'hôpital Tenon, membre de la Société de Chirurgie. 3e *édition revue et augmentée,* 1 vol. gr. in-8 de 1035 pages avec 751 figures dont 351 dessinées d'après nature, par le Dr Daleine, et environ 172 photographies originales. Relié toile. . . . . 25 fr.

L'Immunité dans les Maladies Infectieuses, par Elie Metchnikoff, Membre Etranger de la Société royale de Londres, Professeur à l'Institut Pasteur. 1 vol. in-8° avec 45 figures dans le texte. . . . . 12 fr.

45359. — Imprimerie Lahure, rue de Fleurus, 9, à Paris.

